

DIE CHIRURGISCHE THERAPIE DER ONKOZYTÄREN TUMOREN DER SCHILDDRÜSE

Beatrix v. Kirch

Disbui. München

1988

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Vorstand Professor Dr. med. L. Schweiberer

DIE CHIRURGISCHE THERAPIE
DER
ONKOZYTAREN TUMOREN DER SCHILDDRÜSE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Beatrix v. Kirch
aus
München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. med. F. Eitel

Mitberichterstatter : Professor Dr. med. L. Schweiberer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr. med. H. Waldner

Dekan : Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 21. Januar 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Material und Methodik	3
2.1. Material	3
2.2. Methodik	4
2.2.1. Krankenblattauswertung	4
2.2.2. Histologische und zytologische Einteilung	5
2.2.3. Histologische Nachkontrolle	5
2.2.4. Nachuntersuchung	9
3. Ergebnisse	13
3.1. Anamnese	13
3.1.1. Eigenanamnese	13
3.1.2. Symptomatik	14
3.2. Klinik und Diagnostik	14
3.2.1. Tastbefund	14
3.2.2. Szintigraphie	15
3.2.3. Labor	16
3.2.4. Bioptische Befunde	17
3.2.4.1. Feinnadelpunktion	17
3.2.4.2. Probeexzision	17
3.3. Operation	18
3.3.1. Schnittführung	18
3.3.2. Ausmaß der Resektion	18
3.3.3. Darstellung und Schonung des Nervus Recurrens und der Epithelkörperchen, intra- und frühpostoperative Komplikationen	19
3.4. Postoperative Phase	20
3.4.1. Dauer des stationären Aufenthalts	20
3.4.2. Postoperative Komplikationen	21
3.4.3. Letalität	21

3.5.	Histo- Pathologie	22
3.5.1.	Makroskopie	22
3.5.2.	Mikroskopie	23
3.5.3.	Beziehung zwischen Histologie und Art der Operation	24
3.6.	Nachsorge	25
3.6.1.	Patientenbetreuung	25
3.6.2.	Hormontherapie	25
3.6.3.	Strahlentherapie	26
3.6.3.1.	Radiojodtherapie	26
3.6.3.2.	Externe Bestrahlung	27
3.7.	Rezidive	27
3.7.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	27
3.7.2.	Latenzzeit und Frequenz	27
3.7.3.	Beziehung zwischen Ausmaß der Resektion und Auftreten von Rezidiven unter Berücksichtigung der Tumorgroße	28
3.7.4.	Postoperative Nachbehandlung des Primäreingriffs	29
3.7.5.	Histologie des Primärtumors und der Rezidive	29
3.7.6.	Therapie	30
3.8.	Metastasen	31
3.8.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	31
3.8.2.	Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens	31
3.8.3.	Histologie des Primärtumors	31
3.8.4.	Therapie	32
4.	Diskussion	33
5.	Zusammenfassung	63
6.	Anhang	65
7.	Literaturnachweis	66

1. Einleitung und Problemstellung

Großzellige Tumoren, sogenannte Onkozytome, können in verschiedenen Organen nachgewiesen werden, z.B. in der Niere, in der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, oder in der Speicheldrüse. Es handelt sich um Tumoren besonderer Epithelzellen, im Falle der Schilddrüsentumoren um jeweils eine Untergruppe der follikulären oder papillären Tumoren. Im Gegensatz zu letzteren ist das biologische Verhalten beim Onkozytom der Schilddrüse (Synonym: Hürthlezzelltumor, Oxyphiler Tumor, Ascanozyzelltumor (19)) ungewiß und die relevante Therapie bis heute fraglich. Gundry et al. (24) und Thompson et al. (24,60) schlugen vor, alle Onkozytome der Schilddrüse als potentiell maligne einzustufen. Sie wußten einige Fälle zu berichten, in denen die Patienten an Metastasen "gutartig" eingestuftes Onkozytome verstarben. Andere Autoren hingegen, so z.B. Bondeson et al. (6), Savino et al. (54) und Rosai (51) glaubten nicht an eine ausschließliche Malignität der Onkozytome der Schilddrüse. Das bestätigten Verlaufstudien von Caplan et al. (8) und Gosain et al. (23).

Aufgrund der möglichen malignen Potenz des Onkozytoms stellt sich die Frage nach der "richtigen" Therapie. Thompson und Gundry et al. (24,60) schlugen in allen Fällen eines onkozytären Tumors im Gegensatz zu allen anderen Autoren die totale Thyreoidektomie vor (siehe Tabelle 22). Der Grund dieses radikalen Vorgehens und Thompsons Sonderstellung bleiben zu diskutieren.

Schon Wölfer (68) kannte das Risiko einer Lähmung des Nervus Recurrens und beschrieb genau die postoperative Tetanie. Ebenso sind Mikulicz (46) und Halstedt (25) zu nennen, die die Schonung der Epithelkörperchen als Tetanieprophylaxe propagierten.

Weitere Punkte sind die Diagnostik, speziell die präoperative, die histologische Einteilung und die therapieangepasste Nachsorge.

Die gängigen Diagnoseverfahren - klinischer Befund, Laboruntersuchungen, Szintigraphie, Feinnadelpunktion - können die Malignität eines onkozytären Tumors nicht klären. Mit der Feinnadelpunktion z.B. konnte lediglich das Vorhandensein eines onkozytären Tumors bewiesen werden (47).

Die histologische Einteilung, 1974 von der WHO neu vorgenommen (29), sieht die onkozytären Tumoren als Untergruppe der follikulären oder papillären Schilddrüsentumoren (29,43). Trotzdem zeigt sich in praxi, daß die eindeutige Zuteilung Probleme bereitet.

Die postoperative Nachsorge, einschließlich Chemotherapie und Radiojodtherapie, ist noch längst nicht geklärt. So z.B. ist Schilddrüsenhormon in onkozytären Zellen nachgewiesen worden (56,34,13).

Dagegen sprechen sich die meisten Autoren gegen eine Radiojodspeicherung aus (56,52,18).

Das Auftreten von Metastasen bei "benignen" Onkozytomen (60), der Zusammenhang Tumorgröße - Malignom (24), die Operationsradikalität und Rezidivhäufigkeit (24) und deren Dignität lassen Aussagen zur Prognose Raum.

Die folgende Arbeit setzt sich anhand eigener Ergebnisse mit diesen Fragen auseinander.

2. Material und Methodik

2.1. Material

Vom 1.1.1965 bis 30.4.1973 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik München 18 Patienten an einem histologisch gesicherten Onkozytom operiert (Abb. 1). Davon waren 14 Patienten Frauen und 4 Männer. Der Altersgipfel lag zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. 4 Patientinnen wurden schon früher ein- oder mehrmals wegen einer Struma maligna operiert. Bei den 18 Patienten handelte es sich in 9 Fällen um onkozytäre Karzinome, in 9 Fällen um onkozytäre Adenome.

Die Krankenblätter von 12 Patienten konnten ausgewertet werden. In 2 Fällen ermöglichte der Histologiebefund und eine Nachuntersuchung die Beurteilung des Verlaufs.

Bei den verbleibenden 4 Fällen, vornehmlich Patienten aus dem Jahre 1965, war eine Recherche unmöglich.

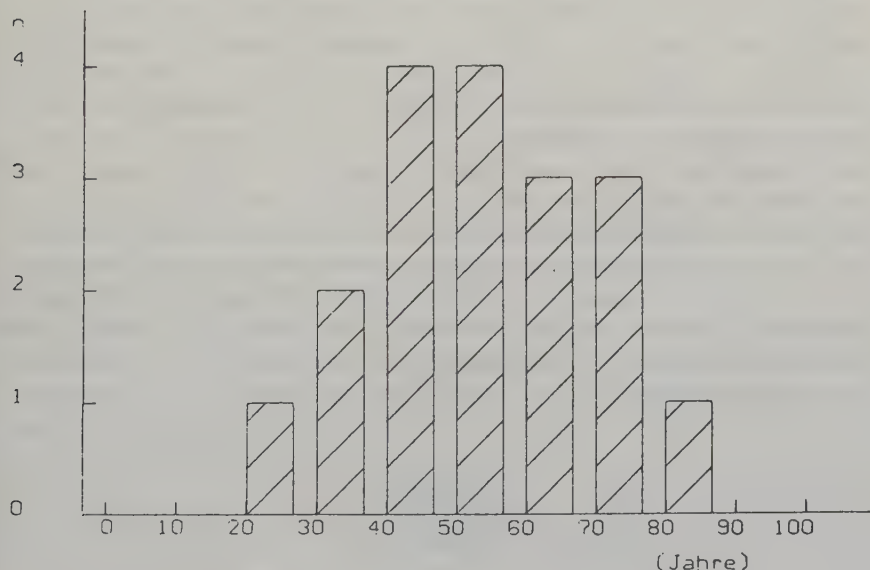


Abb. 1 Altersverteilung bei Patienten mit onkozytären Tumoren (n=18)

2.2. Methodik

2.2.1. Krankenblattauswertung

Die Krankenblätter der 12 Patienten wurden anhand von Fragebögen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (Anhang) ausgewertet. Diese erfassen folgende Punkte: Prätherapeutischen Bereich (Anamnese, Tastbefund, Funktionslage, szintigraphischer, bioptischer, röntgendiagnostischer Befund), Therapie mit Komplikationen, patho-anatomischer Befund mit Histologie (bei Karzinomen der TNM-Binteilung folgend, Tabelle 1) und postoperativer Befund.

In den Fällen, in denen die Fakten den vorgegebenen Schemata nicht zugeordnet werden konnten, wurden die Kriterien erweitert oder eingengt. Dies betraf die Punkte Histologie, Anamnese und Therapie.

Die Binteilung Maligne - Benigne erfolgte nach histologischer Nachuntersuchung, worauf in Punkt 2.2.3. eingegangen wird.

Die Funktionslage wurde durch Messung des Hormonspiegels von Thyroxin und Trijodthyronin und der Trägerproteinbindungskapazität festgelegt. Ferner wurde der TRH (Thyreotropes releasing hormon)-Stimulationstest durchgeführt. Aus Tabelle 2 lassen sich die Normwerte mit ihren oberen und unteren Grenzen ablesen. Zusätzlich findet man den physiologischen Bereich der Serumkalziumwerte darin.

Die Beurteilung des bioptischen Befundes wurde gemäß dem Schema Papinicolaeus (PAP) durchgeführt.

Die Größeneinteilung der untersuchten Strumen beim Aufnahmebefund erfolgte nach der Größeneinteilung der endemischen Struma (WHO 1973 (55); Tabelle 3).

Die Szintigramme wurden mit 0,2 bis 5 mCi ^{131}J durchgeführt. Die Radiojodtherapie erfolgte mit einer Dosis von 5 bis 10 mCi ^{131}J , die externe Bestrahlung mit dem 60 Kobalt-Gammatron in Einzelfraktionen zu je 200 Rad (Gesamtsumme 4800 Rad).

Tabelle 1 TNM-Gruppen

Stadien	TNM-Kombination
I	T_{0-2}, N_0, M_0
II	T_{0-2}, N_{1-2}, M_0
III	T_{3-4}, N_{1-3}, M_0
IV	T_{0-4}, N_{0-3}, M_1

2.2.2. Histologische und zytologische Einteilung

Die Operationen unserer Patienten fanden vor 1974 statt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden die onkozytären Tumoren als eigene Gruppe in der Reihe der Schilddrüsentumoren geführt. Erst im Jahre 1974 führte Hedinger (29) im Rahmen der WHO eine Neuordnung der Schilddrüsentumoren durch. Ab diesem Zeitpunkt bilden die Onkozytome keine eigene Gruppe mehr, sondern sind jeweils Untergruppen der gutartigen oder bösartigen (follikulären oder papillären) epithelialen Tumoren (Tabelle 4).

Diese Änderung der Einteilung erschwerte die histologische Klassifizierung, da der postoperative histologische Bericht vor der Neuordnung, unsere Nachuntersuchung danach stattfand. Aus diesem Grund war eine histologische Nachkontrolle unter Berücksichtigung der jetzt gültigen Einteilung notwendig. Ferner wurde in dieser Nachuntersuchung die Zuteilung Maligne- Benigne überprüft.

Die zytologische Einteilung erfolgte nach dem Schema von Papinicolaou (PAP), das Tabelle 5 zu entnehmen ist.

2.2.3. Histologische Nachkontrolle

Die histologischen Präparate von 14 Patienten wurden mikroskopiert und ohne vorherige Einsichtnahme in die alten Protokolle neu klassifiziert (in Zusammenarbeit mit Priv. doz. Dr. W. Permanetter vom Pathologischen Institut der Universität München, Direktor Prof. Dr. M. Eder). Dazu wurde in 3 Schritten vorgegangen: Identifikation der onkozytären Zelle, Organisation dieser Zellen zu mehr oder minder grossen Gruppen, Dignitätsbeurteilung. Folgend sind die Kriterien näher ausgeführt.

Die onkozytäre Zelle (Abb. 2), eine alterierte Follikelepithelzelle, ist gekennzeichnet durch ihre Grösse und Eosinophilie mit reichlich gekörntem Zytoplasma. Als besonders charakteristisch gilt der Mitochondrienreichtum. Zusätzlich fällt die typische Invertstellung der Zellkerne am lumenseitigen Apex der Zelle auf.



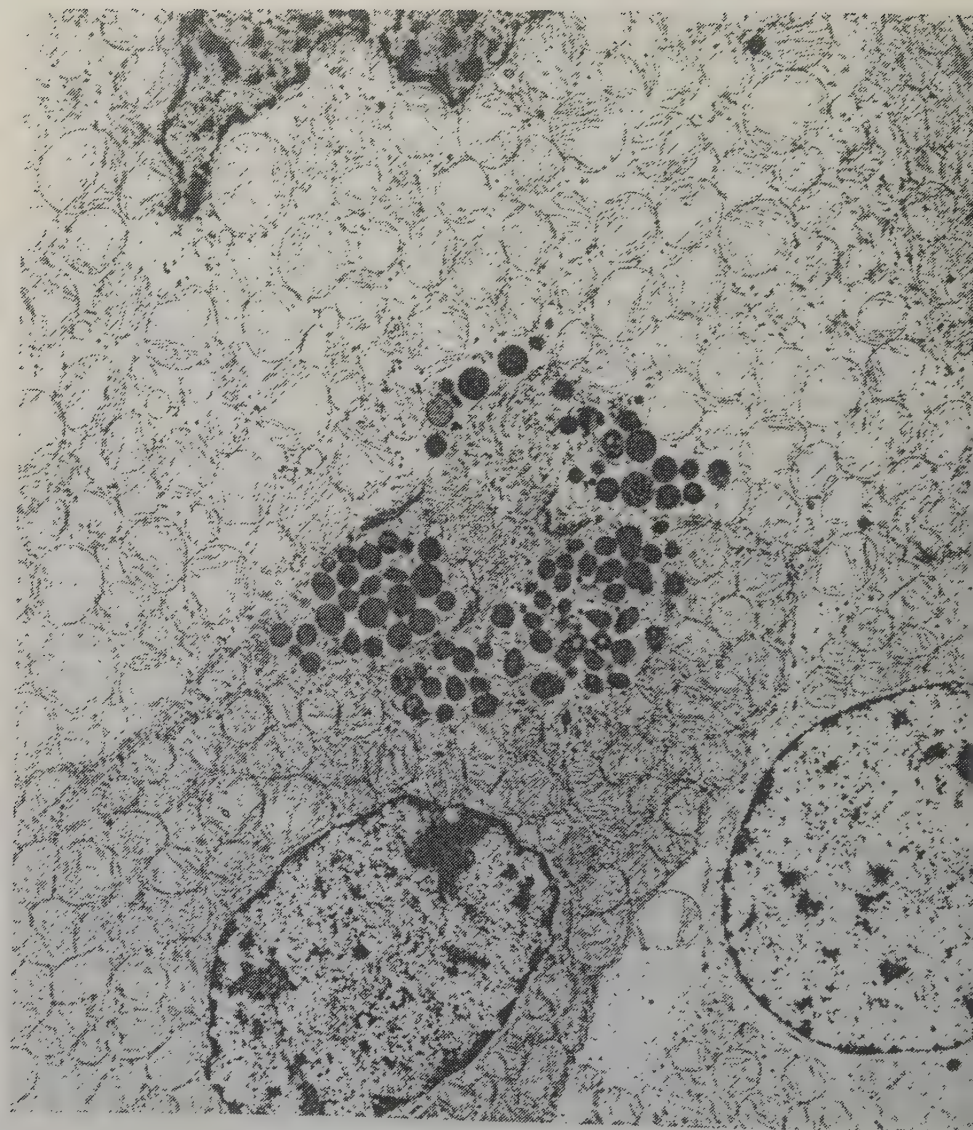


Abb. 2 Die onkozytäre Zelle (Mitochondrienreichtum)

Die Organisation der Zellen (Abb. 3) zu Nestern oder Knoten ist in allen Fällen zu erkennen. In allen Präparaten ist eine scharfe Abgrenzung der Tumoren durch eine derbe, solide, weißliche Kapsel aus Bindegewebe zu erkennen. Das großzellige Adenom ist meist von follikulärem Bau, das großzellige Karzinom solid bis trabekulär. Übergänge zwischen follikulären und papillären Anteilen erschweren die Abgrenzung.



Abb. 3 Die Organisation der onkozytären Zellen zu Nestern oder Knoten

Die Dignitätsbeurteilung (Abb. 4) wird anhand folgender Malignitätskriterien vorgenommen: Nachweis von Blut- und Lymphgefäßeinbrüchen, Kapseldurchbrüchen (Kapselinfiltration nicht ausreichen) und Metastasierung. In Gefäßlichtungen gepresste Zellen können eine Invasion vortäuschen. Aus diesem Grund sind Serienschnitte zum eindeutigen Nachweis von Gefäßeinbrüchen nötig.

Zytologische Dignitätsmerkmale, wie polymorphe Zellkerne und gesteigerte Mitosezahlen bleiben unberücksichtigt, da sich "isomorphe" Tumoren als aggressiv und metastasierungsfähig zeigten.

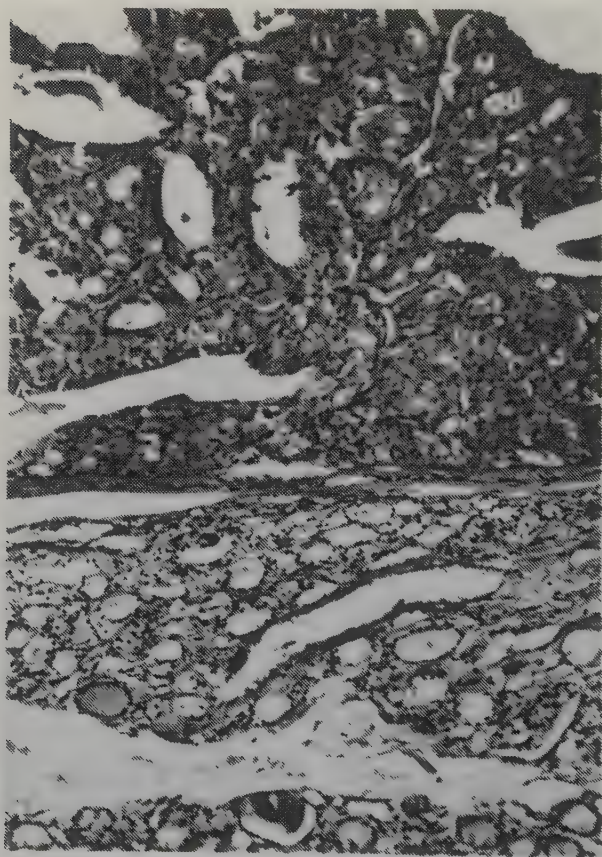


Abb. 4 Invasives Wachstum onkozytärer Zellen

2.2.4. Nachuntersuchung

Alle Patienten (n=18) wurden mit einem Fragebogen (Anhang) angeschrieben. Dabei standen besonders die Fragen nach erneuten Untersuchungen oder operativen Eingriffen am Kropf im Vordergrund.

12 Patienten schickten eine Rückantwort, bei einer Patientin wurde uns der Tod (Ursache unbekannt) bestätigt.

Eine Patientin verstarb 1976 in unserer Klinik nach der Operation einer Fernmetastase.

Zu den verbleibenden 4 Patienten konnte keine Verbindung hergestellt werden.

Besonderen Wert wurde bei der Nachuntersuchung auf das Auftreten von Rezidiven, deren Dignität, auf das Auftreten von Metastasen und auf die Nachsorge (u.a. Radiojodtherapie) gelegt. Erleichternd für die Nachuntersuchung war, daß in 5 Fällen die Patienten sich bereits seit Verlassen der Klinik in der Betreuung der Endokrinologischen Ambulanz der II. Medizinischen Klinik (Direktor Prof. Dr. C.R. Pickart) befanden. Die Akten konnten dort eingesehen werden.

Tabelle 2 Referenzbereiche der labortechnischen Parameter
zur Schilddrüsendiagnostik
(gültig für die Jahre 1967 - 1973)

Parameter	Referenzbereich	Einheit
T ₄ Jod	3,2 - 6,5	10 ⁻⁶ g/dl
T ₄ gesamt	4,5 - 10,0	10 ⁻⁶ g/dl
T ₃ Bindungstest	32,0 - 42,0	%
TRH	1,0 - 4,0 2,5 - 23,0*	10 ⁻⁶ U/ml 10 ⁻⁶ U/ml
Serum - Kalziumwerte	9,0 - 11,0 2,1 - 2,6	mg/dl mmol/ l

* später geänderter Referenzbereich

T₄ = Thyroxin

T₃ = Trijodthyronin

TRH = Thyreotropes Releasing - Hormon

Tabelle 3 Größeneinteilung der endemischen Struma*
(WHO 1973 (55))

Stadium 0	: Keine Struma
Stadium I	: tastbare Struma
Stadium Ia	: auch bei zurückgebeugtem Hals ist die Struma nicht sichtbar - oder: kleiner Strumaknoten bei sonst normal großer Schilddrüse
Stadium Ib	: tastbare Struma, welche nur bei voll zurückgebeugtem Hals sichtbar wird
Stadium II	: sichtbare Struma; d.h. sichtbar bei normaler Kopfhaltung, die Palpation ist für die Diagnose nicht erforderlich
Stadium III	: sehr große Struma, welche schon aus größerer Entfernung sichtbar ist

* Bei Zweifelsfällen soll das niedrigere Stadium zählen

Tabelle 4 Histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste nach der WHO 1974 (29)

I. Epitheliale Tumoren

A. Gutartige

1. follikuläres Adenom
2. andere

B. Maligne

1. follikuläres Carcinom
2. papilläres Carcinom
3. Pflasterzellcarcinom
4. undifferenziertes (anaplastisches) Carcinom
 - a. Spindelzelltyp
 - b. Riesenzelltyp
 - c. kleinzelliger Typ
5. medulläres Carzinom

II. Nichtepitheliale Tumoren

A. Gutartige

B. Maligne

1. Fibrosarkom
2. andere

III. Verschiedene Tumoren

1. Carcinomsarkom
2. malignes Hämangioendotheliom
3. maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Tabelle 5 Erweiterte Papanicolaou-Klassifikation nach einem Vorschlag der Deutschen Gesellschaft für Zytologie

Gruppe	Zytologischer Befund	Weitere Maßnahmen
I	Normales Zellbild	
II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen	evtl. Abstrichwiederholung
III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen und/oder schlecht erhaltenes Zellmaterial	kurzfristige zytologische Kontrolle, evtl. auch histologische Klärung
III D	Zellen einer Dysplasie, leichten bis mäßigen Grades	zytologische Kontrolle in 3 Monaten
IV a	Zellen einer starken Dysplasie oder eines Ca in situ	
IV b	Zellen einer starken Dysplasie oder eines Ca in situ, invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen	histologische Klärung
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren	
0	Technisch unbrauchbar (z.B. zu wenig Material, unzureichende Fixierung)	sofortige Wiederholung

3. Ergebnisse

3.1. Anamnese

3.1.1. Eigenanamnese

Aus den Krankenakten von 12 Patienten konnte die Eigenanamnese erfragt werden. Es handelte sich um 9 Frauen und 3 Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 54,7 Jahre, das der Männer 55,6 Jahre. Der jüngste Patient war 29 Jahre und männlich, der älteste 82 Jahre und weiblich. Tabelle 6 sind anamnestische Kriterien, onkozytäre Adenome und Karzinome gesondert betrachtet, zu entnehmen.

Tabelle 6 Eigenanamnese der Patienten mit onkozytären Tumoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet) :

	Adenome	Karzinome
Früherer Kropf	3	1
Rasches Wachstum	1	4
Wachstum trotz Suppression	2	2
Jodprophylaxe	1	1
Medikamente		
- antithyreoidale Substanzen	1	1
- Schilddrüsenhormon	2	2
Frühere Operationen am Kropf	-	4
Radiojodtherapie	-	2

Vier Patienten, davon in einem Fall Träger eines onkozytären Karzinoms, berichteten im Aufnahmegespräch, daß sie bereits früher Beschwerden mit der Schilddrüse hatten. Rasches Wachstum gaben 5 Patienten an, davon waren 4 Patienten mit onkozytärem Karzinom. Ein Wachstum trotz Suppressionstherapie fand sich in 4 Fällen, worunter 2 mit der Diagnose "malignes Onkozytom" fielen.

Jodprophylaxe wurde in 2 Fällen durchgeführt, wobei es sich einmal um ein onkozytäres Karzinom handelte. Vier Patienten nahmen Schilddrüsenhormon ein (in 2 Fällen onkozytäre Karzinome), 2 antithyreoidale Substanzen (in 1 Fall onkozytäres Karzinom).

Vier Patientinnen hatten sich bereits, z.T. mehrfach, einer Schilddrüsenoperation unterzogen (wobei bei allen Patientinnen postoperativ die Diagnose "malignes Onkozytom" gestellt wurde). In 2 Fällen wurde eine Radiojodtherapie bei bereits bekannter Malignität durchgeführt.

3.1.2. Symptomatik

Folgende Symptome, geordnet nach Häufigkeit (Tabelle 7), gaben die Patienten in der Anamnese an.

Tabelle 7 Symptome der onkozytären Tumoren geordnet nach der Häufigkeit ihres Auftretens
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

Symptom	Adenome	Karzinome
Zunahme des Halsumfangs	4	2
Luftnot	4	1
Beschwerden bzw. Schmerzen	1	2
Knotenwachstum	1	2
Vegetative Symptomatik	2	-
Gewichtszunahme	1	-
Gewichtsabnahme	1	1
Heiserkeit	1	-
Hustenreiz	-	1

3.2. Klinik und Diagnostik

3.2.1. Tastbefund

Die Ergebnisse des Tastbefundes sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Auffällig, jedoch nicht pathognomonisch, ist die Konstellation: Sichtbare Vergrößerung, derbe Konsistenz, eingeschränkte Verschieblichkeit beim "malignen Onkozytom". Es finden sich jedoch in jeder dieser 3 Kategorien auch onkozytäre Adenome, die größtenteils nodös sichtbar imponieren. Nur in 1 Fall wurde ein Lymphknoten unilateral getastet, der sich als Metastase erwies.

Tabelle 8 Tastbefund bei onkozytären Tumoren

(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome	Karzinome
Größe		
Stadium 0 = keine Struma	-	-
Stadium I = tastbar	1	-
Stadium II = sichtbar	5	3
Stadium III = sichtbar aus Entfernung	-	-
diffus	1	1
nodulär	5	2
Konsistenz		
derb	2	4
weich	2	1
Verschieblichkeit		
eingeschränkt	2	4
nicht eingeschränkt	1	-

3.2.2. Szintigraphie

In Tabelle 9 findet man die szintigraphischen Befunde von 11 Patienten. Mehrspeicherung fand sich in 2 Fällen, in denen onkozytäre Adenome vorlagen. Ein Speicherdefekt war bei 3 Patienten mit onkozytärem Adenom, bei 2 Patienten mit onkozytärem Karzinom zu erkennen. Je einmal waren Mehrspeicherung mit gleichzeitigem Speicherdefekt innerhalb eines Tumors und Unvermögen das Szintigramm durchzuführen (zu starke Dyspnoe im Liegen) zu verzeichnen. Bei 3 Patienten, und zwar alle mit der Diagnose "malignes Onkozytom", war der szintigraphische Befund unauffällig.

Tabelle 9 Szintigraphischer Befund

(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome (n=6)	Karzinome (n=5)
Mehrspeicherung	2	-
Speicherdefekt	3	2
Mehrspeicherung und Speicherdefekt	1	-
Szintigramm ohne path. Befund	-	3

3.2.3. Labor

Bei 14 Patienten wurde eine labordiagnostische Untersuchung der Schilddrüsenfunktionslage durchgeführt.

Die laborchemisch gesicherten Parameter, die Hormone Thyroxin und Trijodthyromin und der TRH-Stimulationstest, ließen eine Beurteilung der Funktionslage zu.

In 10 Fällen (davon je 5 onkozytäre Adenome und 5 onkozytäre Karzinome, siehe Tabelle 10) war die Funktionslage "euthyreot", in 2 Fällen eines onkozytären Adenoms "hypothyreot", in 2 Fällen eines onkozytären Adenoms "hyperthyreot".

Tabelle 10 Funktionslage bei onkozytären Tumoren

(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome (n=9	Karzinome (n=5)
hypothyreot	2	-
euthyreot	5	5
hyperthyreot	2	-

3.2.4. Bioptische Befunde

3.2.4.1. Feinnadelpunktion

In 3 Fällen von postoperativ histologisch gesichertem onkozytären Karzinom wurde eine Feinnadelpunktion präoperativ durchgeführt. Es fand sich bei 2 Patienten gemäß der Papanicolaou-Einteilung ein positiver Befund, das heißt Zellen der Gruppe IV und V, was "maligne positiv" bedeutet. Bei 1 Patientin ergab die Feinnadelpunktion das Ergebnis: zytologischer Befund negativ (= PAP Gruppe I und II). Das Vorliegen eines onkozytären Karzinoms jedoch war präoperativ gesichert, da es sich um eine Rezidivoperation eines onkozytären Karzinoms handelte.

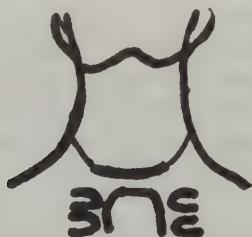
3.2.4.2. Probeexzision

Bei 1 Patienten wurde eine Probeexzision aus einem Lymphknoten entnommen, der sich histologisch als Metastase eines onkozytären Karzinoms identifizieren ließ. Der zytologische Befund dieser Probeexzision war gemäß der Papanicolaou-Einteilung positiv (= Zellen der Gruppe IV und V).

3.3. Operation

3.3.1. Schnittführung

Bei allen Patienten wurde der Kochersche Kragenschnitt in Intubationsnarkose angewendet. In 1 Fall wurde, um eine erweiterte Thyreoidektomie durchführen zu können, der Schnitt entlang des Musculus Sternocleidomastoideus verlängert (Abb. 5). Nach Durchtrennung der geraden Halsmuskulatur folgte die schrittweise Entwicklung des Kropfes durch Klemmen und Durchtrennung und Unterbindung der Gefäße (Art. Thyroidea superior, seitliche und untere Venen). Jetzt erfolgte die Resektion, deren Ausmaß unterschiedlich war. Folgend Drainage für durchschnittlich 48 Stunden.



- = Kochersche Kragenschnitt
- = Verlängerung bei totaler Thyreoidektomie

Abb. 5 Schnittführung bei der Operation von onkozytären Tumoren

3.3.2. Ausmaß der Resektion

Bei 14 Patienten ließ sich das Ausmaß der Resektion unter Einsichtnahme im Operationsbuch nachvollziehen (Tabelle 11). In 2 von 6 Fällen von onkozytären Karzinomen wurde eine totale Thyreoidektomie durchgeführt, in weiteren 4 die subtotale Resektion. In 1 Fall der totalen Thyreoidektomie folgte eine "neck dissection" entlang der Arteria Carotis Interna. Bei 8 Patienten mit "benignem Onkozytom" wurde die subtotale Resektion durchgeführt.

Tabelle 11 Ausmaß der Resektion von onkozytären Tumoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert
betrachtet)

Ausmaß der Resektion	Adenom	Karzinom

subtotal	8	4
totale Thyreoidektomie	- -	2
neck dissection	-	1

3.3.3. Darstellung und Schonung des Nervus Recurrens und der Epithelkörperchen, intra- und frühpostoperative Komplikationen

Der Nervus Recurrens wurde in allen Fällen der subtotalen Resektion beidseitig dargestellt, zweimal war er bereits präoperativ geschädigt. Es handelte sich in beiden Fällen um Redizive onkozytärer Karzinome (Primäreingriff: Subtotale Resektion). Die Epithelkörperchen wurden in 1 Fall bei erweiterter totaler Thyreoidektomie nicht dargestellt, ansonsten in allen Fällen geschont.

Tabelle 12 sind die früh- oder intra-, direkt post- oder spät postoperativen Komplikationen zu entnehmen (siehe auch 3.4.2. Postoperative Phase).

Tabelle 12 Komplikationen nach der Operation von onkozytären Tumoren und deren zeitliches Auftreten
(onkozytäre Adenome (AD) und onkozytäre Karzinome (CA) gesondert betrachtet)

	intraop./früh	direkt-postop.	spät-postop.
Reintervention	CA AD		
milde thyreotoxische Krise	AD		
Fistelbildungen		CA** AD	
Wundinfektionen		CA	
Hämatombildung		AD	
Abfall des Serumkalziums		CA*	
Stimmbandlähmung			CA**
Tracheostoma			CA**

* Totale Thyreoidektomie (alle anderen Eingriffe subtotale Resektion)

** präoperativ als Folge früherer Eingriffe

Bei 2 Patientinnen war ein Reintervention kurz nach beendeter Operation nötig, um die Blutstillung zu gewährleisten. Dabei handelte es sich einmal um eine Karzinom-, das andere Mal um eine Adenompatientin. In 1 Fall trat während der Operation eine milde thyreotoxische Krise ein, die durch Gabe von hohen Dosen Endojodins und Thyreostatika beherrscht wurde. Bei dieser Patientin lag präoperativ eine kompensierte euthyreote Stoffwechsellaage vor, im Szintigramm fand sich eine umschriebene Mehrspeicherung.

3.4. Postoperative Phase

3.4.1. Dauer des stationären Aufenthalts

Die kürzeste Aufenthaltsdauer in der Chirurgischen Klinik betrug 8 Tage, die längste 24. Der Durchschnitt betrug 14 Tage.

Je 2 Patienten wurden von der II. Medizinischen Klinik (Leiter Prof. Dr. Scriba) und der Medizinischen Poliklinik zu uns überwiesen. Ein Patient wurde uns aus der Radiologischen Klinik (Leiter Prof. Dr. Lissner) geschickt. Fünf Patienten wurden postoperativ in die II. Medizinische Klinik (Leiter Prof. Dr. Scriba), 3 Patienten in die Radiologischen Klinik (Leiter Prof. Dr. Lissner) verlegt.

3.4.2. Postoperative Komplikationen

Als direkt postoperative Komplikationen (siehe auch Tabelle 12, 3.3.3.) lassen sich Fistelbildungen in 2 Fällen, Wundinfektion in 1 Fall, Hämatombildung in 1 Fall und bei 1 Patienten einen starken Abfall des Serumkalziums nennen. Bei allen Patienten konnte die intraoperativ gelegte Redondrainage nach durchschnittlich 48 Stunden entfernt werden. Die Klammern wurden im Durchschnitt am 6. Tag postoperativ entfernt. Postoperativ fand bei jedem Patienten eine Serumkalziumbestimmung statt. Bei nur 1 Patienten mußte diese Untersuchung aufgrund von Werten an der unteren physiologischen Grenze jeden 2. Tag der 1. postoperativen Woche wiederholt werden.

Als spätere postoperative Komplikationen, als Folge von Bestrahlung (erfolglos), trat bei einer Karzinompatientin eine Stimmbandlähmung ein. Es wurde eine Operation nach Thornell durchgeführt. Jetzt besteht ein Tracheostoma

3.4.3. Letalität

Von 18 Patienten sind 2 verstorben, wobei bei 1 Patientin aufgrund des Fehlens von Krankenakten, Histologiebefunds und Recherchenergebnissen die Ursache des Todes nicht aufgeklärt werden konnte. Eine Patientin, Trägerin eines onkozytären Karzinoms, mehrfach rezidivierend, zum Schluß fernmetastasierend, verstarb 1 Jahr nach der letzten Operation (an einer Metastase).

Alle anderen Patienten mit onkozytärem Karzinom leben noch.

3.5. Histo-Pathologie

3.5.1. Makroskopie

Dem makroskopischen Erscheinungsbild entsprechend waren die onkozytären Tumoren durch ihre bräunliche Farbe und die dicke Kapsel imponierend.

In 2 Fällen war eine diffuse Vergrößerung, in 10 Fällen eine knotige Veränderung anzutreffen. Es handelte sich um solide Tumoren.

Aus Abb. 6 läßt sich die Anzahl der onkozytären Adenome, nach der Größe geordnet, entnehmen. Die Größe bewegt sich von 2,0 bis 6,5 cm.

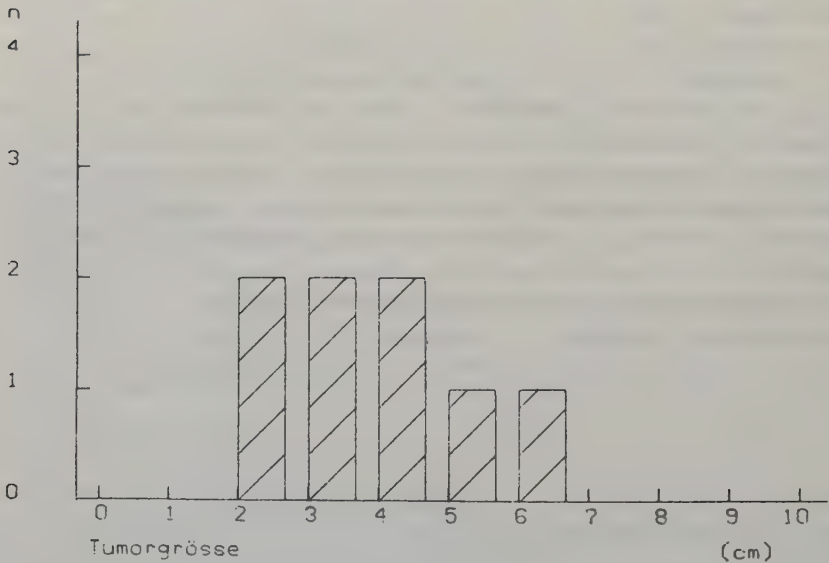


Abb 6 Tumorgröße von benignen onkozytären Tumoren

Die onkozytären Karzinome hatten als Minimum eine Größe von 1 cm, als Maximum eine Größe von 5,0 cm (Tabelle 13).

Tabelle 13 Größe der onkozytären Karzinome

Anzahl	Größe (cm)
1	1
1	2
2	3 - 3,5
2	5

In 1 Fall war der Tumor mit der Vena Jugularis Interna verbacken. In einem weiteren wurde nur eine Zyste operiert.

3.5.2. Mikroskopie

In allen Fällen war die typische onkozytäre Zelle (siehe 2.2.3.) nachzuweisen. Die Onkozyten waren zu Nestern zusammengelagert, knotenförmig erscheinend. Wie im Punkt 2.2.3. ausführlich dargestellt, ließ sich bei allen onkozytären Karzinomen (n = 6) gemäß den "histologischen" Malignitätskriterien eine Gefäßinfiltration nachweisen (Tabelle 14), wobei in 2 Fällen eine reine Lymphgefäßinfiltration, in 2 Fällen eine Veneninfiltration und in 2 Fällen eine "gemischte" Infiltration, Lymph- und Blutgefäße betreffend, vorlag. In 5 von 6 Karzinomfällen lag ein Kapseldurchbruch vor. Im letzten Fall war nur eine Kapselinfiltration, jedoch deutliche Gefäßseinbrüche, nachweisbar. In 1 Fall eines Karzinoms fanden sich Satellitenherde, wobei die onkozytären Knoten mit dem umgebenden Gewebe "verbacken" waren.

Bei den onkozytären Adenomen ließen sich weder Kapseldurchbrüche, noch Gefäßinfiltrationen sicher nachweisen (Tabelle 14). In 2 Fällen fand sich eine gesteigerte Epithelfunktion, in 1 Fall eine lymphozytäre Stromareaktion, wobei hier eine entzündliche Reaktion nachgewiesen werden konnte. Ferner bleibt bei der Gruppe der Adenome noch hinzuzufügen, daß in 1 Fall der Verdacht auf eine Kapselinfiltration bestand. Auch die Anamnese, vor bestehende Struma, rasches Knotenwachstum, trotz Suppressionstherapie, ließen an ein malignes Onkozytom denken. Der sichere Nachweis von Gefäßinvasion oder Kapseldurchbruch, den geforderten Kriterien der Malignität, konnte nicht erbracht werden. Die histologische

Nachuntersuchung ergab bis auf einen Bereich gering differenzierter Proliferation keine neuen Ergebnisse. So blieb die Patientin der Gruppe der Adenome zugeordnet.

Tabelle 14 Mikroskopische Befunde von onkozytären Tumoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

Kriterien	Adenome (n=8)	Karzinome (n=6)
Gefäßseinbrüche	-	6
Lymphgefäß-	-	2
Venen-	-	2
"gemischte"-	-	2
Kapselinfiltration (oder Verdacht darauf)	1	1
Kapseldurchbruch	-	5
Satellitenherde (mit der Umgebung verbacken)	-	1
gesteigerte Epithelfunktion	1	-
lymphozytäre Stromareaktion (entzündlich)	1	-

3.5.3. Beziehung zwischen Histologie und Art der Operation

Tabelle 11 in 3.3.2. ist, nach onkozytären Adenomen und onkozytären Karzinomen getrennt, das Ausmaß der Resektion bzw. Art der Operation zu entnehmen.

Bei den benignen Onkozytomen wurde in allen Fällen "subtotal" reseziert.

Bei den malignen Onkozytomen wurde in 2 von 6 Fällen thyreoidektomiert (davon einmal mit anschließender neck dissection). In 1 Fall dieser beiden radikaler operierten Patienten handelte es sich um das 2. Rezidiv eines onkozytären Karzinoms. Im 2. Fall war bereits präoperativ eine Lymphknotenmetastase eines malignen Onkozytoms nachgewiesen worden.

3.6. Nachsorge

3.6.1. Patientenbetreuung

Zehn Patienten wurden von ihren Hausärzten weiterhin betreut. Sieben davon wurden unmittelbar nach dem Klinikaufenthalt zuerst der Endokrinologischen Ambulanz der II. Medizinischen Klinik (Direktor Prof. Dr. Scriba) zur Nachkontrolle oder Hormoneinstellung überwiesen. Patienten vor 1970 (n = 2) wurden an die Medizinische Poliklinik verwiesen. Zwei Patienten stellten sich zur Strahlenbehandlung in der Radiologischen Klinik (Leiter Prof. Dr. Lissner) vor.

3.6.2. Hormontherapie

Aus Tabelle 15 ist das Vorgehen bei der prä- und postoperativen Hormontherapie abzulesen.

Bei 2 Patientinnen, die wegen eines Rezidivs eines onkozytären Karzinoms bei uns operiert wurden, hatte eine präoperativ durchgeführte Suppressionstherapie die Rezidivbildung nicht aufhalten können.

Eine präoperative Substitution fand bei 3 Rezidivpatienten eines onkozytären Karzinoms statt.

Alle Patienten mit onkozytärem Karzinom (n = 6) wurden postoperativ einer Substitutionstherapie unterzogen. In 1 Fall wurde das Medikament Thybon (=Trijodthyronin), in den anderen 5 Fällen das Medikament Euthyrox (= L-Thyroxin), in Dosen im Bereich von 0,05 mg bis 0,15 mg per os, verabreicht.

Eine postoperative Suppression folgte bei einer Karzinompatientin, einem Rezidivfall.

Eine präoperative Suppressionstherapie erfolgte nur in 1 Adenomfall, dem in 3.5.2. erwähnten "verdächtigen" Adenom. Diese blieb jedoch erfolglos, der Patient wurde operiert.

Bei den anderen Patienten mit onkozytärem Adenom (n = 8) wurde postoperativ bei 6 Patienten, in 1 Fall nur für 2 Jahre, in einem weiteren für 6 Jahre, eine Substitutionstherapie mit dem Medikament Euthyrox 100 (= L-Thyroxin) durchgeführt. Zwei Adenompatienten nahmen postoperativ keine Hormone ein.

Tabelle 15 Prä- und postoperative Hormontherapie von onkozytären Tumoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome (n=8)	Karzinome (n=6)
<u>präoperativ</u>		
Substitution	-	3
(bei Rezidivpatienten)		
Suppression	1	2*
 <u>postoperativ</u>		
Substitution	6	6
Suppression	-	1

* Rezidivpatientin, durchgeführt nach der 1. Operation (außer Haus)

3.6.3. Strahlentherapie

3.6.3.1. Radiojodtherapie

Eine Radiojodtherapie wurde in 4 Fällen durchgeführt, wovon 3 Patienten ein onkozytäres Karzinom, 1 Patientin ein "verdächtiges" Adenom hatten (Tabelle 16).

Im 1. Fall der Karzinompatientin wurde die Radiojodtherapie 1967, nach Auftreten des 2. Rezidivs durchgeführt. Im Jahre 1973 mußte diese Patientin erneut am Kropf operiert werden.

Unser 2. Patient wurde kurz nach der Operation im Jahre 1972 mit Radiojodtherapiert. Bei ihm war präoperativ und später histologisch gesichert eine Metastase eines onkozytären Karzinoms gefunden worden. Dieser Patient wurde daraufhin total thyreoidektomiert. Er ist bis heute rezidivfrei.

Die 3. Patientin, bei der nach der Operation Anfang 1972 die Restschilddrüse mittels Radiojod eliminiert wurde, wurde am Ende desselben Jahres erneut operiert.

Im 4. Fall, dem Fall des "verdächtigen" Adenoms, wurde postoperativ eine Radiojodtherapie durchgeführt, um die Restschilddrüse zu zerstören. Laut Nachuntersuchung geht es der Patientin heute gut.

Tabelle 16 Erfolg der Radiojodtherapie bei onkozytären Tumoren in Zusammenhang von Operationsart und Histologie (n = 4)

	1.Operation	Radiojodtherapie	erneute Operation
2. Rezidiv eines Karzinoms	subtotal	1967	1973
Karzinom	subtotal	1972	1972
Karzinom	total	1972	-
"verdächtiges" Adenom	subtotal	1973	-

3.6.3.2. Externe Bestrahlung

In 3 Fällen wurde eine externe Bestrahlung der Lokal- und Lymphabflußregion durchgeführt. Alle 3 Patientinnen waren gleichzeitig Trägerinnen von onkozytären Karzinomen, Rezidivfälle und subtotal reseziert worden. Eine Patientin von diesen 3 verstarb nach 2 Jahren an einer Metastase ihres onkozytären Karzinoms.

Die beiden anderen Patientinnen sind bis heute rezidiv- und metastasenfrei.

3.7. Rezidive

3.7.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Alle Rezidivpatienten (n = 4) waren Karzinompatienten.

Es handelte sich in allen 4 Fällen um Frauen, im Durchschnittsalter von 47,7 Jahren.

3.7.2. Latenzzeit und Frequenz

Die Zeitspanne von der Erstmanifestation bis zum Nachweis des Rezidivs betrug im Durchschnitt 8 Jahre. Der geringste Zeitraum war 2 Jahre, der längste 15 Jahre. Letzteres zeigte die Möglichkeit einer Rezidivierung über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10,75 Jahren.

Aus Tabelle 17 ist ersichtlich, daß in 3 Fällen je 2 Rezidive auftraten (in den Latenzzeiten von 15 und 17 Jahren, 2 und 2 Jahren, 10 Monaten und 12

Jahren) und in 1 Fall 3 Rezidive (in den Latenzzeiten von 1, 9 und 6 Jahren).

Tabelle 17 Latenzzeit und Frequenz von Rezidiven maligner Onkozytome (n=4)

1. Operation	1. Rezidiv	2. Rezidiv	3. Rezidiv
1957	1958	1967	1973
1966	1968	1970	
1972	1972	1984	
1940	1945	1972	

3.7.3. Beziehung zwischen Ausmaß der Resektion und Auftreten von Rezidiven unter Berücksichtigung der Tumorgroße

Aus Tabelle 18 läßt sich der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und dem Auftreten von Rezidiven entnehmen. In allen Fällen (n = 4) einer Rezidivierung wurde primär die subtotale Resektion durchgeführt, wobei die Tumorgroße von 1,0 cm bis zu 5,0 cm schwankte.

Tabelle 18 Zusammenhang zwischen Ausmaß der Resektion und Auftreten von Rezidiven und deren Größe (n=6)

Operationsverfahren	Lokalrezidiv (Jahre)	Tumorgroße (cm)
subtotale Resektion	10	3,5
	5	5,0
	15	1,0
	2	2,0
Thyreoidektomie	-	-

Bei angewandter totaler Thyreoidektomie (n = 2) traten keine Lokalrezidive auf.

3.7.4. Postoperative Nachbehandlung des Primäreingriffs

In Tabelle 19 findet man den Zusammenhang zwischen der postoperativen Nachbehandlungsweise des Primäreingriffs und der Rezidivierung von onkozytären Karzinomen.

Bei 1 Patientin wurde nach dem Primäreingriff, einer subtotalen Resektion, eine Suppressionstherapie mit antithyreoidalen Substanzen und einer Radiojodtherapie durchgeführt. Trotzdem entwickelte sie noch im gleichen Jahr (nach 10 Monaten) ein Rezidiv, das operativ angegangen werden mußte. Es wurde wieder nur subtotal reseziert, keine totale Thyreoidektomie oder Lobektomie durchgeführt. Nach weiteren 12 Jahren entwickelte sie erneut ein Rezidiv.

In einem weiteren Fall, in dem postoperativ eine Radiojodtherapie nach erfolgter subtotaler Resektion stattfand, entstand nach 5 Jahren ein Rezidiv.

Von den 2 weiteren der 4 Rezidivpatientinnen erhielt 1 Patientin suppressive, antithyreoidale Substanzen (Latenzzeit der Entwicklung des Rezidiv betrug 15 Jahre), die 2. Patientin wurde nicht nachbehandelt (Latenzzeit der Entwicklung des Rezidivs betrug 15 Jahre). Bei beiden wurde primär eine subtotale Resektion durchgeführt.

Tabelle 19 Postoperative Nachbehandlung des Primäreingriffs von onkozytären Karzinomen und deren Zusammenhang zur Rezidivierung (n=4)

Operationsart	Suppressionstherapie	Radiojodtherapie	Rezidiv (Latenz)
subtotal	ja	ja	ja (10 Monate)
subtotal	nein	ja	ja (5 Jahre)
subtotal	ja	nein	ja (15 Jahre)
subtotal	ja	nein	ja (2 Jahre)

3.7.5. Histologie des Primärtumors und der Rezidive

In 3 der 4 Rezidivfällen konnte die Malignität des Primärtumors anhand der histologischen Malignitätskriterien (siehe 2.2.4. Nachuntersuchung)

nachgewiesen werden. Auch alle Rezidive waren bösartig, mit infiltrativem Wachstum (Kapseldurchbruch) und Gefäßinvasionen.

In 1 Fall lag die Operation des Primärtumors so weit zurück (1940), daß eine Aussage über die Dignität des Primärtumors nicht mehr möglich war. Das Rezidiv jedoch war bösartig.

3.7.6. Therapie

Tabelle 20 zeigt das Vorgehen in der Therapie der Rezidive onkozytärer Karzinome und deren Erfolg.

Alle 4 Patientinnen mußten sich erneut einer Operation unterziehen. Zweimal wurde eine totale (in 1 Fall sogar erweiterte) Thyreoidektomie durchgeführt. Eine dieser 2 Patientinnen ist heute noch rezidivfrei, die andere bereits an einer Metastase eines onkozytären Karzinoms verstorben. Bei dieser Patientin wurde der Primärtumor nur enukleiert.

Bei der 3. Patientin wurde wie beim Primärtumor subtotal reseziert. Vor der Rezidivoperation fand eine Radiojodtherapie statt. Nach 10 Jahren Latenzzeit entwickelte sich erneut ein Rezidiv.

Die Struma der 4. Patientin wurde subtotal reseziert. Eine Suppressions-therapie mit hohen Dosen Thyroxins (> 200 mg = substitutive Grenze) folgte. Bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war diese Patientin rezidivfrei. Da sie nach Freiburg verzog, war eine weitere Verfolgung ihrer Krankengeschichte nicht mehr möglich.

Tabelle 20 Chirurgische Therapie der Rezidive von onkozytären Karzinomen und deren Erfolg (n=4)

Vorgehen	Rezidiv	Latenzzeit (Jahre)
Thyreoidektomie (primär: Enukleation)	ja	5
erweiterte Thyreoidektomie	nein	-
subtotal	ja	10
subtotal*	nein	-

* eigentlich nahezu total operiert, postoperative Suppression

3.8. Metastasen

3.8.1. Alters und Geschlechtsverteilung

In nur 2 Fällen war eine Metastase eines onkozytären Karzinoms histologisch gesichert nachweisbar. Bei den betroffenen Patienten handelte es sich in 1 Fall um einen 62-jährigen Mann (zum Zeitpunkt der Operation), im anderen um eine 61-jährige Frau (zum Zeitpunkt der Feststellung und histologischen Sicherung der Metastasen).

3.8.2. Lokalisation und Zeitpunkt des Auftretens

Zu unterscheiden waren Fern- und regionale Metastasen.

Bei der Fernmetastase handelte es sich um eine Knochenmetastase der Schädelskalotte.

Die regionale Metastase war ein mit der Arteria Carotis Interna verbackener Lymphknoten, der schon präoperativ festgestellt wurde. Darauf wurde eine totale Thyreoidektomie durchgeführt. Der Patient ist bis heute beschwerdefrei, eine Rezidivierung oder weitere Metastasierung, Fernmetastasierung eingeschlossen, trat bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht ein. Der Beobachtungszeitraum betrug 13 Jahre.

Die Patientin mit der Knochenmetastase wies ein Latenzzeit von 16 Jahren auf, gerechnet von der 1. Operation (1966, einer Enukleation), bis zum Auftreten der Metastase. 1972 wurde bei dieser Patientin nach Auftreten des 2. Rezidivs (1. Rezidiv 1968) eine nahezu totale Thyreoidektomie vorgenommen. Der Zeitpunkt der Fernmetastasierung war jedoch überschritten, da man ja erst 16 Jahre nach Auftreten des Primärtumors mit einer totalen Entfernung der Drüse reagierte.

3.8.3. Histologie des Primärtumors

Es handelte sich in beiden Fällen um die Metastase eines onkozytären Karzinoms. Die einzig sicheren Kriterien der Malignität waren erfüllt: Infiltration - Invasion - Filiarisierung.

3.8.4. Therapie

Bei dem 62-jährigen Patienten wurde die präoperativ festgestellte, histologisch gesicherte Metastase im Zuge der totalen Thyreoidektomie entfernt. Dies war wegen der diffizilen Lage der Metastase (verbacken mit der Arteria Carotis Interna) besonders gefordert, um einer hämatogenen Filiarisierung möglichst zuvorzukommen. Weitere Lymphknoten waren nicht befallen.

Die 61-jährige Patientin (Primärtumor 1966, Rezidiv 1968, letzte Strumaoperation 1972) wurde aufgrund einer Knochenmetastase in der Schädelkalotte operiert. Im Jahr 1976 verstarb sie.

4. Diskussion

Die Prognose einer Krankheit kann im prä- und posttherapeutischen Zeitraum unterschiedlich sein. Die Therapie bzw. ihre Effektivität beeinflusst die posttherapeutische Prognose entscheidend. So stellt sich die Frage nach der "richtigen" Therapie der onkozytären Tumoren. Die Antwort darauf ist jedoch dadurch erschwert, daß die onkozytären Tumoren keine biologische Einheit bieten. Zum Zeitpunkt der Operation läßt sich die Frage der Dignität bis heute nicht klären. Diese jedoch begründet und rechtfertigt ihrerseits die Radikalität des chirurgischen Vorgehens.

Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse im Hinblick auf die Punkte "Therapieerfolg" (Rezidive und Metastasen) und "Dignitätsunterscheidung" (maligne und benigne onkozytäre Tumoren) ausführlicher dargestellt.

Um die Bedeutung der onkozytären Tumoren innerhalb der Schilddrüsentumoren herauszustellen, soll in Abbildung 7 die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Formen der Struma maligna (nach der WHO-Klassifikation) bei 273 Patienten gezeigt werden.

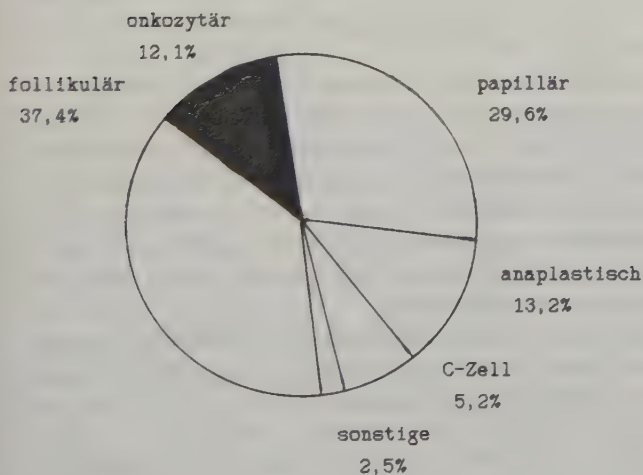


Abb. 7 Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Formen der Struma maligna von 273 Patienten (nach der WHO 1970-1980, zitiert aus (56))

Anamnese

Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1 : 4. Das Durchschnittsalter lag um 55 Jahre, wobei der jüngste Patient 29 Jahre alt war. Das Überwiegen von Frauen und der 5. Lebensdekade scheinen typisch für das Auftreten von onkozytären Tumoren, was durch die Angaben Tollefsens (61), Ruchtis (52), Floracks (18), Bondesons (6), Schäffers (56), Gosains (23) und Caplans (8) bestätigt wird. Das Durchschnittsalter für Karzinompatienten liegt gemäß Hamperl (26, 27) höher. Das zeigen auch Ruchtis (52), Bondesons (6) (vor allem bei Männern), Gosains (23) und Caplans (8) Angaben. Florack (18), Grundry (24), Miller (47) hingegen gaben ein Durchschnittsalter unter 50 Jahren für Karzinompatienten an. So wie auch in dieser Studie, fanden Florack (18), Gundry (24), Miller (47), Gosain (23) und Caplan (8) auch bei der Altersgruppe unter 30 (Caplan (8)), sogar unter 20 onkozytäre Karzinome. Dies zeigt, daß in jeder Altersstufe mit dem Auftreten von onkozytären Karzinomen gerechnet werden muß. Das Hauptaugenmerk jedoch muß auf Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und Männern zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gelegt werden.

Das Vorhandensein eines Kropfes erscheint eher für das onkozytäre Adenom typisch (so auch Caplan (8) 7 von 26 Adenomen). Als auffällige anamnestische Punkte für das onkozytäre Karzinom lassen sich rasches Wachstum und bereits erfolgte Kropfoperationen (also Rezidive, siehe Abschnitt "Rezidive") anführen.

Die Symptomatik der onkozytären Tumoren ist unspezifisch. Im Vordergrund stehen die Zunahme des Halsumfanges (4 von 6 Adenome, 2 von 6 Karzinome) und die Luftnot (4 von 6 Adenome, 1 von 6 Karzinome). So gibt auch Caplan (8) in 12 von 29 Fällen eine Zunahme des Halsumfanges an. Bei Gosain (23) gaben alle 4 Karzinompatienten Luftnot an (ebenso bei 17 von 69 Adenomen). Die Spezifität dieses Symptoms bei Gosain können unsere Ergebnisse (2 von 6 Karzinompatienten) nicht bestätigen. Caplan (8) gibt in 1 Fall Dysphagie an, die bei uns in keinem Fall auftritt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die von Patienten geäußerten Symptome auf einen raumfordernden Prozeß im Schilddrüsenbereich hinweisen, jedoch keinerlei Hinweise auf die Art des Tumors enthalten.

Klinik und Diagnostik

Der Tastbefund eines onkozytären Tumors unterscheidet sich nicht von dem anderer Schilddrüsentumoren. Ein sichtbarer, nodulärer Tumor imponiert in 5

von 6 Adenomfällen dem Untersucher. Auffällig scheint jedoch zu sein, daß anhand des Tastbefundes deutliche Hinweise zur Dignität erkennbar sind. So konnte in 4 von 6 Karzinomfällen eine derbe Konsistenz und schlechte Verschieblichkeit diagnostiziert werden. Auch Gosain (23) gibt für seine Karzinompatienten in 4 von 4 Fällen diese Konstellation des Tastbefundes an. Der knotige Charakter wird auch von Florack (18), Gosain (23), Gundry (24), Miller (47), und Caplan (8) bestätigt. Die schlechte Verschieblichkeit läßt die Frage nach einer Infiltration über die Kapsel hinaus offen (Florack (18), Caplan (8), Gundry (24), Miller (47), Gosain (23); siehe Abschnitt "Histologie").

Die szintigraphischen Befunde unserer Patienten sind relativ unspezifisch, wobei die Literatur uns in diesem Punkt widersprüchlich erscheint. Dort sind in der überwiegenden Mehrheit sowohl bei Adenomen als auch bei Karzinomen Speicherdefekte aufgefallen (Florack (18) bei 34 von 42 Adenomen, bei 10 Karzinomen; Ruchti (52) bei allen Onkozytomen; Miller (47) bei 10 von 11 Karzinomen (letzterer hält jedoch das Auftreten von kalten Knoten für unspezifisch); Gosain (23) bei 18 von 24 Adenomen).

In der vorliegenden Studie fanden sich bei 5 untersuchten von 6 Adenomen in 2 Fällen Mehrspeicherung, in 3 Fällen ein Speicherdefekt, in 1 Fall sogar innerhalb eines Tumors beides. Bei den onkozytären Karzinomen lag entweder ein Speicherdefekt (in 2 von 6 Fällen) oder in 3 von 6 Karzinomfällen eine Szintigraphie ohne pathologischen Befund vor.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß die Szintigraphie keine spezifische Methode zur präoperativen Diagnostik der Onkozytome darstellt. Diese verfügen offenbar über ein differentes Jodspeichervermögen (siehe Ausführungen zur Radiojodtherapie). Dieser Schluß wird auch dadurch bestätigt, daß sich im Bereich der Tumoren sowohl Speicherdefekte, wie auch Mehrspeicherungen fanden, in 1 Fall sogar beides innerhalb eines Tumors kombiniert. Diese Beobachtung bestätigen auch die Zahlen aus den Studien von Caplan (8) (3 von 26 Adenomen zeigten Mehrspeicherung) und Gosain (23) (hier lag in 24 Fällen von 71 Adenomen Mehrspeicherung vor).

Auch die Bestimmung der Funktionslage scheint als präoperative Diagnostikmethode von Onkozytomen fragwürdig bis unbrauchbar. Bei 5 von 6 Adenomen und bei 5 von 6 Karzinomen war sie euthyreot. Bei den Adenomen wurden jedoch auch in je 2 Fällen hypo- bzw. hyperthyreote Stoffwechsellagen eruiert. Auch in der Studie von Miller (47) sind alle Patienten (n = 11, alle Karzinompatienten) euthyreot. Ebenso finden sich bei Gosain (23) unter 63 von 69 Adenomen euthyreote Stoffwechsellagen (nur 6 von 69 Adenomen sind hyperthyreot). Caplan (8) gibt für 24 seiner 26 untersuchten onkozytären Adenome die euthyreote Lage an (ein hypothyreoter

Patient mit chronischer Thyreoiditis und ein hyperthyreoter Patient). In seiner Studie sind 2 von 3 Karzinomträgern euthyreot (1 hyperthyreoter Patient).

Nachdem sowohl die klinische Untersuchung, die Szintigraphie, wie auch die Laboruntersuchungen keinen spezifischen Hinweis auf das Vorhandensein eines onkozytären Tumors gestatten, erhebt sich die Frage, ob vielleicht andere präoperative Diagnoseverfahren zur Klärung beitragen können.

Hier läßt sich die zytologische Untersuchung mittels Feinnadelpunktion als weitere präoperativ angewandte Methode nennen. Anhand unserer Ergebnisse läßt sich die Frage, ob eine präoperativ zytologische Differenzierung von onkozytären Adenomen und Karzinomen möglich ist, nicht klären, da unsere feinnadelbiopsierten Patienten alle Karzinompatienten waren. In 2 von 3 Fällen war die Zytologie PAP positiv, in 1 Fall (Rezidiv eines bereits bei der Primäroperation postoperativ histologisch gesicherten onkozytären Karzinoms) PAP negativ.

Folgende Schlußfolgerungen bieten sich anhand dieser Ergebnisse an:

Die Feinnadelpunktion ermöglicht präoperativ das Erkennen von onkozytären Zellen. Deren Formation zu einem Tumor, nicht jedoch dessen Dignität, ist aus dem zytologischen Befund ersichtlich.

So sagt Miller (47), daß die Anwesenheit einer Gruppe von Onkozyten noch nicht zwangsweise einer neoplastischen Situation, welcher Dignität auch immer, gleichgesetzt werden muß. Auch Thompson (zitiert aus Gosain (23)) teilt diese Meinung. Er sagt, daß sich die Pathologen über den Begriff des onkozytären Tumors, also der stattgehabten Formation von Onkozyten zur einem Funktionsverband mit eigenem biologischen Verhalten, nicht einig sind. So sieht er (zitiert aus Gosain (23)) Schwierigkeiten in der Differenzierung eines Onkozytenknotens und eines onkozytären Neoplasmas.

Als weitere Schlußfolgerung unserer Ergebnisse der Feinnadelpunktionen ergibt sich, daß eine sichere Voraussage zur Dignität nicht gestellt werden kann. In 1 Fall eines onkozytären Karzinoms wurde die Diagnose PAP negativ gestellt. So geben auch Clark (zitiert aus Gosain (23)) und Gosain (23) an, daß eine zytologische Untersuchung zur Dignitätsdifferenzierung insuffizient bzw. nicht spezifisch sei. Die Ergebnisse von Florack (18) (26 Feinnadelbiopsien, davon in 20 Fällen Malignomverdacht, der sich nur 3 mal bestätigte) sprechen ebenso für unsere letzte Schlußfolgerung.

Wir schließen uns damit der Meinung Löhrs (42) und Droeßes (15) an, die die Dignitätsbeurteilung aufgrund des zytologischen Befundes als unsicher einstufen. Ihrer Meinung nach bringt nur die postoperative, histologische Untersuchung Klarheit in die Frage, ob ein onkozytäres Karzinom vorliegt

oder nicht. Miller (47), der in 2 Fällen von Feinnadelpunktionen klinisch verdächtiger Malignome beidemale positive Ergebnisse erhielt, zeigt den unserer Meinung nach sinnvollen Einsatz der Feinnadelpunktion. Dieser besteht darin, diese Untersuchungsmethode mit dem klinischen Bild und der klinischen Untersuchung zu kombinieren. Die Feinnadelpunktion allein gibt lediglich Auskunft über das Vorhandensein von onkozytären Zellen (15).

Eine Probeexzision wurde nur in 1 Fall entnommen (Halslymphknoten). Histologisch konnte die Diagnose "Metastase eines onkozytären Karzinoms" gesichert werden. Zu erwähnen bleibt der vor der Probeexzision durch Feinnadelpunktion erhobene PAP positive Befund dieser Metastase.

Weitere Untersuchungsergebnisse in anderen Fällen müßten klären, ob die zytologische Untersuchung der histologischen, im Rahmen einer Probeexzision, gleichzusetzen, ja aufgrund der schnelleren und einfacheren Durchführung vorzuziehen ist. Die Literatur kann in dieser Frage kein ausreichendes Zahlenmaterial bieten.

So drängt sich der Schluß auf, daß die Durchführung der präoperativen zytologischen Punktion als Screeningmethode für das Vorhandensein von onkozytären Zellen einzustufen ist.

Anzumerken bleibt noch, daß Walfish (64) die Sicherheit, mit der mittels Feinnadelpunktion ein papillärer oder follikulärer Tumor zu diagnostizieren sei, mit 89 bis 96 % angibt. Onkozytäre Tumoren sind jeweils Untergruppen dieser Schilddrüsentumoren.

Eine mögliche, starke Aufwertung jedoch könnte die Feinnadelpunktion durch Anwendung der "Zytophotometrischen DNA-Technik" erfahren. Diese neue, noch in Erprobung befindliche Methode (van Heerden (31) zitiert aus Gosain (23)) versucht eine Beziehung zwischen der Anzahl der Chromosomensätze und der Dignität der Zelle herzustellen. Euploider Chromosomensatz wird mit Benignität gleichgesetzt, aneuploider mit Malignität. Größere Studien liegen noch nicht vor, so daß die Spezialität und Spezifität der Methode noch nicht vorausgesetzt werden kann.

Operation

Der Abschnitt "Operation" muß ausführlicher diskutiert werden, denn hier liegt der Angelpunkt zur posttherapeutischen Prognose.

Tabelle 21 sind die empfohlenen und ausgeführten Operationsarten, bzw. Resektionsausmaße zu entnehmen.

Tabelle 21 Empfohlene und ausgeführte Operationsart bei verschiedenen Autoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

Autor	empfohlene Operationsart	ausgeführte Operationsart			
		onkozytäre Adenome		onkozytäre Karzinome	
		subtotal	partiell	subtotal	partiell
		totale L	T	totale L	T
B					
Wegelin (67)					
zitliert aus					
Florack (18)					
van Heerden (31)	subtotal < 2 cm L > 2 cm (bei postop. Malign. T)			1	23
Tollefsen (61) 1975	L				8
Ruchti (52) 1976	extrakapsuläre T				1
gemäß Frazell/ Duffy (20)	auf befallener Seite L				3
Bondeson (6) 1981	L (bei nachgew. Malign. T)	9		2	4
Miller (47) 1983	L + Isthmusektomie				5
Brennan (7) 1983	L + Isthmusektomie			2	1
Gosain (23) 1984	L + Isthmusektomie	58		9	2
Caplan (6) 1984	L (bei postop. Malign. T)	13		12	2
Harry (28) 1941	Totale T				2
Thompson (60) 1974	Totale T für alle Onkoz.				
Florack (18) 1980	Totale T	20		3	1
Schäffer (56) 1983	Totale T				2
Gundry (24) 1983	Totale T für alle Tumoren > 2 cm				
Eigene Ergebnisse					
	Lobektomie (bei Adenomen)	8			
	Thyreoidektomie (bei Karz.)			4	2

Abkürzungen: E = Enukleation; L = Lobektomie; T = Thyreoidektomie

Unsere Patienten wurden im Falle aller 8 Adenome subtotal reseziert und 2 mal total thyreoidektomiert (1 mal mit anschließenden neck dissection). In den Abschnitten "Rezidive" und "Metastasen" werden diese Ergebnisse diskutiert.

Zu bemerken bleibt, daß die Mehrheit der Autoren die totale Lobektomie empfiehlt. Dies resultiert wahrscheinlich daraus, daß eine sichere Voraussage zu einem benignen klinischen Verlauf zum Zeitpunkt der Operation trotz Vorliegens eines Adenoms nicht möglich ist (siehe Abschnitt "Histologie").

Postoperative Phase

Die postoperative Phase umfaßt Aussagen zu Komplikationen (intraoperativ, direkt postoperativ, spätpostoperativ) und zur Letalität.

Die gefürchtete Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie, die Lähmung des Nervus Recurrens, trat nur ein einziges Mal auf, als spätpostoperative Folge einer totalen Thyreoidektomie einer Karzinompatientin. Bei dieser war später die Anlage eines Tracheostomas erforderlich.

In keinem weiteren Fall ließ sich eine Stimmbandlähmung feststellen, weder direkt - noch spätpostoperativ.

Die anderen Komplikationen wie Reintervention (in 2 Fällen), milde thyreotoxische Krise (in 1 Fall), Fistelbildung (in 2 Fällen), Wundinfektion (in 1 Fall), Hämatombildung (in 1 Fall) und kurzzeitiger Abfall des Serumkalziums traten nur vereinzelt auf. Bei den beiden Thyreoidektomien (Karzinome) trat in 1 Fall ein geringgradiger, kurzzeitiger Abfall des Serumkalziums auf. Im anderen Fall bestand bereits präoperativ eine Recurrensparese.

Unsere Ergebnisse stimmen somit mit den Erfahrungen Gossins (23) überein.

Er gibt für 81 totale Thyreoidektomien in 2 Fällen einen Serumkalziumabfall, in 1 Fall Heiserkeit und in 2 Fällen Nachblutungen an. Ebenso zählt Clark (10) nur 1 Fall von Serumkalziumabfall auf unter 82 totalen Thyreoidektomien. Anderer Meinung ist Caplan (8), der sich auf Foster (19) beruft, der in einer breit angelegten Studie die Morbidität und Letalität der totalen Thyreoidektomie untersuchte. Er kam zu dem Ergebnis, daß bei 24.100 durchgeführten Eingriffen 11 % verstarben und 8 % einen Serumkalziumabfall aufwiesen. Auch alle anderen Komplikationen, einschließlich die der Lähmung des Nervus Recurrens ist höher als bei der subtotalen Resektion oder der Lobektomie.

Die Letalität unserer Patienten ist sehr niedrig. Von 16 Patienten, die in

Zeitraum 1965 bis April 1973 operiert wurden, leben noch 16. Nur 1 Patientin verstarb an der direkten Folge ihrer Erkrankung, einer Knochenmetastase der Schädelkalotte (die Todesursache der letzten Patientin blieb ungeklärt).

Diese Ergebnisse lassen an denen Gundrys (24) (Todesrate 23 bis 28 %, 3 von 26 "Adenomen", 11 von 36 Karzinomen) und Thompsons (60) (11 von 25 Patienten an direkten Folgen der Krankheit, Metastasen auch "gutartiger" Adenome, verstorben) zweifeln. Zumal andere Autoren eine deutlich niedrigere Letalitätsrate angeben (Tabelle 22) und ein Versterben aufgrund von Metastasen "gutartiger" Adenome nicht eintrat.

Tabelle 22 Letalität von onkozytären Tumoren
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome	Karzinome
Thompeen (60) 1974	3 von 4*	11 von 13*
Gundry (24) 1983	3 von 26*	11 von 36*
Bondeson (6) 1981	---	2 von 42
Schäffer (56) 1983	---	4 von 40
Miller (47) 1983	---	1 von 11
Gosain (23) 1984	---	1 von 4
Caplan (8) 1984	---	1 von 3
Eigene Ergebnisse	---	1 von 6

* beide Autoren differenzieren laut ihren Angaben nicht zwischen onkozytären Adenomen und Karzinomen, vielmehr reihen sie auch Adenome in die Gruppe der Malignome ein;
uns erschienen obige Angaben hierzu daher widersprüchlich

Es erscheint es notwendig, die Studien von Thompson (60) und Gundry (24) näher zu beleuchten. Hierzu werden die Punkte "Material" und "Histologische Klassifizierung" (worin Thompson den Ursprung aller Meinungsverschiedenheiten bezüglich der relevanten Therapie sieht (zitiert aus Gossitt (23)), getrennt betrachtet. Folgende Thesen werden aufgestellt (Boudreau (5)):

Material: 1. Das Patientengut umfaßt eine Sammlung prognostisch ungünstiger Fälle.

2. Die histologischen Proben der Patienten Thompsons waren bereits vor Beginn seiner Behandlung identifiziert.

Schlusß: Die Mehrzahl der Patienten wurde sekundär zu ihm überwiesen nach einem bereits erfolgten, ersten Therapieversuch in anderen Institutionen.

Histologie: 1. Die histologisch-pathologischen Kriterien, die Primärtumoren als Quelle von Metastasen identifizieren, sind nicht definiert, bzw. beschrieben worden. Der Gebrauch dieser erfolgte subjektiv.

2. Eine Unterscheidung zwischen "histologischer" und "klinischer" Malignität fand nicht statt.

Schlusß: Die Typisierung der von onkozytären Tumoren stammenden Metastasen ist somit in Frage gestellt.

Der Vergleich mit anderen Autoren ist erschwert, bzw. unmöglich, da die Ein- und Ausschlusskriterien/ histologische Merkmale, nicht bekannt bzw. nicht beschrieben sind.

Diese Thesen mit ihren Schlußfolgerungen lassen Thompsons Aussage, einer potentiellen Malignität aller Onkozytome mit der daraus folgenden Notwendigkeit zur aggressiven Therapie, einer Diskussion wert erscheinen. Caplan (8) gibt eine unserer Meinung nach einfache, jedoch einleuchtende Interpretation von Thompsons Befunden:

Er vermutet, daß Thompson weiter fortgeschrittenere Fälle behandelte, wofür auch die hohe Letalitätaziffer bei den onkozytären Karzinomen in dessen Studie spricht. Eine Erklärung, warum Thompsons "benigne Onkozytome" Metastasen setzen, kann jedoch auch er nicht geben. Im Gegensatz zu Thompson (60) und Gundry (24) befiehlt Caplan (8) die Trennung in histologisch benigne und maligne Onkozytome mit entsprechendem klinischen Verlauf.

Es ergeben sich folgende Forderungen, deren Erfüllung eine eingehendere Beurteilung und Einschätzung der Ergebnisse Thompsons und Gundrys erst ermöglichen würden:

1. Genaue Darlegung des Materials (Vorgeschichte, Status quo).
2. Genaue Festlegung der histo-pathologischen Kriterien und deren Anwendung.
3. Sicherung der Metastasen bei den angeblich histologisch "benignen" Onkozytomen.

Auf die maligne Potenz von onkozytären Tumoren wiesen schon mehrere Autoren hin (9, 20, 21, 30, 60, 61, 65, 66). Eine histologische Differenzierung mit Voraussagen zum klinischen Verlauf bejahen sie jedoch.

Anzufügen ist in diesem Zusammenhang Thompsons (60) Stellungnahme, die sich mit Gundrys (24) deckt. Er gibt an, daß die Diagnose "Malignom" schon vor dem Beginn seiner Behandlung feststand (ad 2: Material). Er jedoch sieht Probleme in der Interpretation seiner histo-pathologischen Präparate, die er folgendermaßen einteilte:

1. Neoplasmen mit Hürthlezzell-Ursprung
2. Gutartig "erscheinende" Neoplasmen, eingekapselt;
an Adenome erinnernd
3. Hürthlezzell-Knoten, nicht eingekapselt;
vorkommend in an Thyreoiditis Hashimoto erkrankten Schilddrüsen oder Kolloidknoten-Strumen (so auch 32).

Wie bereits oben erwähnt, sehen Thompson (60) und Gundry (24) die Existenz von Onkozytomen verschiedener Dignität nicht gegeben, wohl aber eine eigene Entität dieser Tumoren. Für sie ist hier nur die Unterscheidung einer Hürthlezzellansammlung oder eines Hürthlezzelltumors von Bedeutung. Ihrer Meinung nach liegt darin der Schlüssel zur Meinungsverschiedenheit. Haben sich onkozytäre Zellen erst einmal zu einem biologischen Verband, einem Tumor, formiert, so zeigen sie ein eigenes biologisches Verhalten, das vom Zelltyp, nicht vom Proliferationsmuster abhängt. Gundry (24) und Thompson (60) jedenfalls stufen alle Onkozytome als "potentiell maligne" ein.

Unsere Zahlen sprechen gegen diese Annahme.

In 18 Fällen (9 Adenome, 9 Karzinome; wir unterscheiden diese Begriffe, (45, 59), siehe Abschnitt "Histologie") starb nur 1 Karzinompatientin an direkten Folgen ihrer Krankheit, obwohl von 6, von uns nachuntersuchten Karzinompatienten nur 2 total thyreoidektomiert worden waren, und bei allen anderen recherchierten Patienten (n=12) eine subtotale Resektion vorlag. Um die Hypothese Gundrys (24) und Thompsons (60) besser beurteilen zu können, und außerdem unsere prognostisch deutlich günstigeren Ergebnisse zu

erklären, ist es unumgänglich, sich mit der Histologie näher auseinanderzusetzen.

Histologie

In diesem Zusammenhang erhebt sich eine Schlüsselfrage:

Bilden die onkozytären Tumoren eine eigene nosologische Einheit unter den Schilddrüsentumoren? Wenn nein, wäre nämlich das biologische Verhalten und die daraus resultierenden Therapiekonsequenzen den übergeordneten Tumorformen angelehnt.

Gundry (24) und Thompson (60) bejahen eine nosologische Eigenständigkeit der onkozytären Tumoren. Folgende Argumente, die auch den Schluß Gundrys (24) und Thompsons (60) stützen, daß alle Onkozytome potentiell maligne seien, werden von diesen Autoren angeführt.

1. Onkozytäre Tumoren streuen in Lymphknoten

Schluß: Gemäß unserer, zur histologischen Malignität angegebenen Kriterien, würde die Behauptung, daß alle onkozytären Tumoren metastasieren, ihre Dignität als ungünstig hinstellen.

Dies trifft nicht zu, da wir histologisch und klinisch benigne onkozytäre Tumoren nachgewiesen haben.

2. Onkozytäre Tumore speichern im Gegensatz zu follikulären und papillären Tumoren kein Radiojod.

Schluß: Diese Tatsache ist widerlegt (siehe Abschnitt "Nachsorge", Radiojodtherapie).

3. Die Letalität und die Lokalrezidivrate ist deutlich höher als bei den follikulären Tumoren. Schon deshalb lassen sich die Onkozytome nicht als Untergruppe der follikulären bzw. papillären Tumoren sehen.

Schluß: Dieser Aussage können nicht alle Autoren zustimmen. So sieht Schöffner (14, 36) keine signifikante Differenz der Letalität oder Lokalrezidivquote zum follikulären oder papillären Karzinom. Auch Weiners (49) schließt sich dieser Meinung an. So geht Schöffner (56) soweit, alle seine 4 letal endenden

onkozytären Karzinome als follikuläre, onkozytäre Karzinome zu bezeichnen. Damit stimmt er mit Hedingers (29) WHO-Einteilung überein, die somit klinisch-prognostische Aussagekraft erhält. Bezüglich des onkozytären Karzinoms gibt auch er eine günstige Prognose an.

Dieses ist meist lokal begrenzt und wenig aggressiv (auch 21). Diese Aussage ist für die Wahl der adäquaten Therapie von entscheidender Bedeutung. Man darf aber den onkozytären Karzinomen nicht in jedem Fall eine günstige Prognose zusprechen, zumal auch in unserem Patientengut eine Patientin an einer Fernmetastase verstarb.

Zurück zur Frage der Nosologie.

Nur Tollefsen (61) schließt sich der Meinung Thompsons (60) und Gundrys (24) an, die Onkozytome als nosologische Einheit zu sehen. Auch er ist der Meinung, daß die Überlebens- und Heilungschancen kleiner als bei papillären Tumoren, jedoch kontrovers zu Gundry (24) und Thompson (60) ähnlich den follikulären Tumoren seien. Er steht mit seiner Annahme der Woolners (69), Löhrs (42), Millers (47), Ruchtis (52), Floracks (18) und Schäffers (56) gegenüber. Diese sehen die onkozytären Tumoren, gemäß der Einteilung Hedingers (29, 30), als Untergruppe der follikulären und papillären Schilddrüsensentumoren, wenn auch die Zuordnung in 30 % der Fälle schwierig ist (62). Auch das vorliegende Material stützt diese Meinung, zumal die Anwesenheit von follikulären und papillären Strukturen in onkozytären Tumoren eher die Regel ist (8, 18, 52, 56).

Bezüglich des Zusammenhanges von Histomorphologie und Dignität von onkozytären Tumoren drängen sich folgende Fragen auf:

1. Ist eine Differenzierung von malignen und benignen Onkozytomen überhaupt möglich? Wenn ja, welche Kriterien sind aufzustellen?
2. Existiert tatsächlich die nosologische Einheit "onkozytäres Adenom"? Trägt nicht jede onkozytäre Zelle die genetische Eigenschaft unkontrollierten Wachstums in sich mit hoher Entartungswahrscheinlichkeit?
3. Korreliert die Histologie mit dem klinischen Verlauf?
Wenn ja, in welchem Ausmaß?

Die Literatur weist hier sehr verschiedene Angaben auf, woraus die Vielfalt der Therapieempfehlungen rührt. Obige Fragen werden zusammenfassend beantwortet.

1. Die Großzelligkeit, der pyknotische Kern, die apikal gelegenen Lysosomen, die Wasserkklarheit alleine, sind nicht spezifischen Malignitätskriterien gleichzusetzen (1,26,67). Die oxyphile Zelle weist eine Fehldifferenzierung des Zytoplasmas auf. Voll von Mitochondrien (32) und osmiophilen ergosomalen Körperchen und verarmt an rauhem Endoplasmatischem Retikulum, dem Ort der Proteinsynthese, leidet diese Zelle an funktioneller Insuffizienz (5). Eine zytologische Dignitätsunterscheidung scheint heute noch nicht möglich. Möglicherweise wird hier die Technik der "Zytophotometrischen DNA-Untersuchung" in Zukunft Neues bringen.

2. Walthard (65, 66) beschreibt ein hohes Entartungsrisiko der onkozytären Zelle, die er für sehr aktiv und in hohem Maße vermehrungsfähig einstuft. Diese Beobachtung ist mit dem Vorhandensein einer malignen Potenz gleichzusetzen. Ihm schließen sich Chesky (9), Frazell (20), Gardner (21), Horn (33), Thompson (60) und Tollefsen (61) an. Damit läßt sich die Empfehlung zur aggressiven Therapie dieser Autoren erklären. Da aber noch keine zytologische oder histo-chemische Untersuchungsmethode die maligne Potenz jeder onkozytären Zelle sicher beweisen kann, haben wir uns entschlossen, die histologischen Malignitätskriterien als Differenzierungsparameter heranzuziehen.

Bei keinem onkozytären Adenom lagen solche histologischen Malignitätskriterien vor. Hier fanden sich lediglich in 1 Fall eine Kapselinfiltration, in einem weiteren eine gesteigerte Epithelfunktion, in einem letzteren eine lymphozytäre Stromareaktion. Die Kapselinfiltration im Falle des Adenoms ließ sich nicht eindeutig sichern.

Ein weiterer Aspekt in der Betrachtung der potentiellen Malignität ist die Größe des onkozytären Tumors, bzw. des onkozytären Karzinoms.

Gemäß unserer Ergebnisse besteht keine Beziehung zwischen Größe des Tumors und etwaiger Malignität. Unsere Karzinome variierten in der Größe von 1,5 bis 5,0 cm, wobei in 2 Fällen 3,0 bis 3,5 cm, in weiteren 2 Fällen 5,0 cm gemessen wurden. Hierin stimmen wir mit Gundry (24) und Bondeson (6) überein, die 4 von 16 Karzinomen, bzw. 2 von 4 Karzinomen kleiner als 2,0 cm gemessen haben. Daraus muß geschlossen werden, daß auch Tumore kleiner oder gleich 2,0 cm Karzinome sein können und als solche therapiert werden müssen. Damit scheidet dieser Parameter für die Differenzierung maligne -

benigne aus, was erneut die histologischen Malignitätskriterien als die einzig verlässliche, anwendbare Methode heraushebt.

Gundry (24) jedoch geht soweit, alle Tumoren mit einer Größe von mehr als 2,0 cm durch eine totale Thyreoidektomie zu entfernen, gleichgültig, welcher pathologische Befund vorliegt. Hier spiegelt sich Gundrys (24) und Thompsons (60) Befürchtung eines kontralateralen Geschehens wieder. Fünf von 7 ihrer Patienten zeigten innerhalb von 3 Jahren im kontralateralen Schilddrüsenlappen onkozytäre Tumoren. Mit diesem Ergebnis stehen sie alleine, denn sowohl unsere Zahlen (alle 4 Rezidive bildeten sich im gleichen Lappen wie der Primärtumor), als auch die Gosains (23) (nur 7 % der onkozytären Karzinome waren bilateral) sprechen für ein einseitig lateralisiertes Geschehen.

Beachtenswert scheint Gosain (23) jedoch die Multinodularität der Tumoren, die er in 80 % seiner Fälle gegeben sieht. Diesen Faktor hebt auch Miller (47) besonders hervor, der Multinodularität nur im Karzinomfall beobachtete.

Unseren Ergebnissen zufolge lagen bei den Karzinomen (n = 6) mehrheitlich unilateral einzelne kalte Knoten vor. Nur in 2 Adenomfällen war eine diffuse Veränderung der Schilddrüse zu bemerken. Somit sehen wir in der Multinodularität kein zwingendes Malignitätskennzeichen und glauben die Mehrheit der onkozytären Tumoren unilateral beschränkt.

Eine unilaterale Multifokalität, die die Therapie und Prognose beeinflusst, ist jedoch damit nicht ausgeschlossen. Dieser Schluß ist für die Therapieempfehlung, die Lobektomie, von entscheidender Bedeutung.

3. Wir schließen uns in diesem Punkt der Meinung Caplans (8) und Gosains (23) an. Diese sehen eine gute Korrelation zwischen den histo-pathologischen Kriterien der Malignität und dem malignen klinischen Verlauf. Dieser gilt unserer Meinung nach als einzig sicheres Kriterium für die Annahme von Malignität.

Unsere Zahlen deuten ebenfalls auf eine Korrelation hin. In allen Fällen (n = 6) von onkozytären Karzinomen lagen histologisch Gefäßeinbrüche vor. In 5 von 6 Fällen war die Kapsel durchbrochen.

Ruchti (52) sieht in der beginnenden "Infiltration", häufig kombiniert mit geringen Epithelatyphen, bereits ein "Warnzeichen". Ferner ist er der Meinung, daß der Übergang onkozytäres Adenom - Karzinom "fließend sei". Dies ließe an die Möglichkeit eines bisher unentdeckten Induktionsmechanismus der primär benignen onkozytären Zellen zum unkontrollierten Wachstum denken.

Florack (18) beobachtete bei 6 Adenomen Kapselinfiltrationen. Kein Adenom wies einen klinisch malignen Verlauf auf. Seine Patienten sind bis heute rezidiv- und metastasenfrei.

Die Kapselinfiltration läßt sich mit der Proliferationstendenz und der gesteigerten Aktivität der onkozytären Zelle vereinbaren, ohne ein Malignitätskriterium zu sein (65, 66). Gundry (24) und Miller (47) sehen jedoch in der Kapselinfiltration ein Kennzeichen unkontrollierten Wachstums. Da bei unseren Patienten in 5 von 6 Karzinomfällen eine Kapselpenetration vorlag, in 1 Adenomfall mit nachgewiesenem benignen klinischen Verlauf eine Kapselinfiltration, bleiben wir bei der Annahme, daß eine Kapselinfiltration noch nicht zwingend ein Malignitätskriterium ist. Gosain (23) und Caplan (8) sehen die "capsular invasion" jedoch als Malignitätskriterium. Wie weit diese "invasion" jedoch geht (bis zum Durchbruch?) und ob sie auch bei Adenomen vorlag, beantworten beide Autoren nicht. Von Kapseldurchbruch jedoch sprechen sie nicht.

Unserer Meinung nach stellen die Gefäßinvasion (Lymph- und Blutgefäße in allen 6 Karzinomfällen und Kapseldurchbruch (auch Bondeson (6)) in 5 von 6 Karzinomfällen) histologisch, die Metastasierung (lokal und fern, siehe Abschnitt "Metastasen") biologisch die sichersten Zeichen (bzw. die einzigen verfügbaren) zur Beurteilung der Malignität eines Onkozytoms dar. Bei dieser Aussage greifen wir darauf zurück, daß kein Adenom, also kein onkozytärer Tumor mit klinisch benignem Verlauf, diese Zeichen aufwies. Wir schließen uns damit der Meinung Caplans (8), Millers (47) und Gosains (23) an.

Anzufügen bleiben die nicht mit dem Tumorgeschehen zusammenhängenden Schilddrüsenveränderungen unserer onkozytären Tumoren.

So lag in 1 Adenomfall eine lymphozytäre Stromareaktion, Zeichen einer chronischen Entzündung, in 1 weiteren Adenomfall eine gesteigerte Epithelfunktion vor. Diese Beobachtungen korrelieren mit denen Heimanns (32), Gosains (23) (1 von 4 Karzinomen wies eine chronische Thyreoiditis auf) und Caplans (8) (8 von 24 Adenomen wiesen eine chronische Thyreoiditis auf).

Lennox (40), Klinck (37), Roedinger (50), bzw. Lennox und Kennedy/Thompson (35) wiesen daraufhin, daß onkozytäre Zellen einzeln oder in kleinen Nestern in der normalen Schilddrüse, bzw. in Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen der Drüse auftreten. Bei uns lag ein Fall eines Adenoms mit unabhängig zum Tumorbefund entdeckter entzündlicher Reaktion vor.

Die gesteigerte Epithelfunktion deutet auf einen hyperthyreoten Zustand hin, der bei diesem Adenom tatsächlich vorlag. Schon im Abschnitt "Anamnese" wurde die Möglichkeit des Auftretens von warmen Knoten diskutiert.

Die Funktionsfähigkeit des onkozytären Tumors zur Radiojodspeicherung wird im Abschnitt "Nachsorge" behandelt.

Zusammenfassend läßt sich der Punkt "Histologie" wie folgt darstellen:

1. Onkozytome sind jeweils Untergruppen von follikulären oder papillären Tumoren.
Die Besonderheit dieser Tumoren besteht in der speziellen Differenzierung ihrer Zellen (5).
2. Voraussagen zum biologischen Verhalten lassen sich einzig und allein nach postoperativ gründlicher Untersuchung des histologischen Präparats (keine Schnellschnittdiagnostik) aufstellen.
3. Der zytologische Befund, erhoben mittels Feinnadelbiopsie, bietet keine ausreichende Differenzierungsmöglichkeit in Fragen der Dignität.
(Zukunftsperspektive: Zytophotometrische DNA-Technik, zitiert von Heerden (31) aus Gosain (23))
4. Die Tumorgroße bietet kein ausreichend sicheres Unterscheidungsmerkmal zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Onkozytomen.
5. Die Mehrzahl der onkozytären Tumoren sind unilateral.
Multifokalität kommt jedoch vor.

Das Merkmal der Oxyphilität ist stets als besonderer Befund, unabhängig der biologischen Wertigkeit oder einer potentiellen Malignität einzustufen. Letztere wird ausschließlich durch infiltratives Wachstum (Gefäßeinbrüche, Kapseldurchbrüche) histologisch (41) und Metastasierung biologisch

repräsentiert.

Nachsorge

Die Nachsorge umfaßt die Patientenbetreuung und die adjuvanten Therapieformen. Der Zeitraum, in dem wir unsere Patienten entweder durch die Endokrinologische Ambulanz (Leiter Prof. Dr. Pickart) oder durch Nachuntersuchungen im Haus oder andererseits betreut haben, beträgt im Durchschnitt 13 Jahre. Dieser Zeitraum erscheint sogar Gundrys (24) Forderungen nach einem ausreichenden Nachuntersuchungszeitraum (8 bis 10 Jahre) gerecht zu werden.

Tabelle 23 Nachuntersuchungszeiträume von Patienten mit onkozytären Tumoren

	Follow-up (Jahre)
Gardner (21) 1955	>6*
Bondeson (6) 1981	<4**
Savino (54) 1981	8,7/6,5 (Ad/Ca)
Gundry (24) 1983	4
Brennan (7) 1983	12,3
Gosain (23) 1984	9,5
Caplan (8) 1984	2-22
Eigene Ergebnisse	13

* für 76 %

** 17 von 34 Adenomen (Ad), 5 von 7 Karzinomen (Ca)

Unser Nachuntersuchungszeitraum liegt mit Ausnahme Caplans (8) Angaben (dessen Minimum jedoch nur 2 Jahre beträgt) über dem Durchschnitt anderer Studien. Dies erlaubt es, die vorliegenden Ergebnisse bezüglich Rezidivrate (Latenzzeit durchschnittlich 8 Jahre) und Metastasierung (Latenzzeit der Fernmetastase 16 Jahre) richtig einzustufen.

Zur prä- und postoperativen Hormontherapie von onkozytären Tumoren lassen sich wesentliche Aussagen machen.

1. Eine Suppressionstherapie wurde in 3 Fällen präoperativ durchgeführt, 1 Adenomfall mit langer Strumaanamnese (Operation war z.Z. der Suppressionstherapie bereits geplant, Suppression diente zur Tumoreindämmung) und 2 Rezidivkarzinompatienten.

Bei letzteren wurde die Suppressionstherapie nach deren letzter Operation, aber vor unserem Eingriff durchgeführt.

Eine Rezidivfreiheit wurde nicht erreicht, was ein erneut operatives Vorgehen, diesmal in unserem Haus bedingte.

Postoperativ wurde die Suppressionstherapie in 1 Karzinomfall angewandt. Diese Patientin, zwar der Gruppe "subtotal resezierter" Patienten zugeschrieben, blieb rezidiv- und metastasenfrei.

Bei genauerer Einsichtnahme ins Operationsprotokoll jedoch zeigte sich, daß eine "Nahezu-Thyreoidektomie" ausgeführt worden war.

Schluß: Trotz des "Versagens" der Suppressionstherapie bei den 2 Rezidiv-Karzinompatienten läßt unser Zahlenmaterial keine Aussagen bezüglich der Effektivität dieser adjuvanten Therapiemethode zu.

Auch Bondeson (6), Ruchti (52), Florack (18), Schäffer (56), Gundry (24), Miller (47), Gosain (23), Caplan (8) und Savino (54) bieten in diesem Punkt keine Ergebnisse.

Eine Erklärung unsererseits für ein mögliches Versagen bietet die funktionelle Insuffizienz der Zellorganellen.

2. In 6 von 8 Adenomfällen und allen Karzinomfällen ($n = 6$) wurde postoperativ Schilddrüsenhormon substituiert.

Diese Substitution ist notwendig, um einer erneuten Strumabildung durch Aktivierung der TSH-Bildung, stimuliert über den biologischen Feedback-Mechanismus Schilddrüse - Hypophyse - Hypothalamus bei Hormonmangel, bzw. Defizienz, zu entgegenen.

Schluß: Wir haben keinen Einfluß der Hormonsubstitution auf Rezidivrate und Metastasierung feststellen können.

Als weitere adjuvante Therapiealternative ist die Strahlentherapie, nämlich die externe Bestrahlung und die Radiojodtherapie, aufzuführen.

Eine lokale externe Bestrahlung wurde bei 3 subtotal resezierten Rezidiv-

Karzinompatienten durchgeführt. Eine Patientin ist an einer Metastase ihres onkozytären Karzinoms verstorben, die beiden anderen sind bis heute rezidiv- und metastasenfrei.

Diese Zahlen sind zu gering, um die Anwendung der externen Bestrahlung als sinnvolle adjuvante Therapie des onkozytären Karzinoms zu beweisen. Hier kann die Meinung Leisners (39), der sich auch für eine externe Bestrahlung ausspricht, aufgegriffen werden.

Diese besagt, daß die externe, perkutane Strahlentherapie nur im nachgewiesenen Fall von Malignität, mit möglicher lokaler Ausdehnung, als adjuvante Therapiemethode anzuwenden sei.

Die Anwendung der Radiojodtherapie, als letzte adjuvante Therapiemöglichkeit von onkozytären Tumoren, ist nach Mehrheit der Autoren obsolet (11, 16, 18, 22, 32, 36, 52, 56). Diese Meinung beziehen sie aus ihrer Beobachtung, daß den Onkozyten die Fähigkeit, Radiojod zu speichern, fehlt. Diese Tatsache ist jedoch von Frazell (20) (in 3 von 9 Fällen), Thompson (60) (in 1 von 7 Fällen), Fitzgerald (17), Valenta (63) (in 1 von 5 Fällen) und Bondeson (6) (in 2 von 8 Fällen) widerlegt. Diese Autoren geben an, daß eine geringe Speicherkapazität vorhanden sei.

Böcker (5) hat dafür folgende Erklärung. Eine Speicherung findet statt, aber nur in ganz geringem Maße. Nur wenige Onkozyten sind in der Lage, Radiojod zu speichern. Diese Tatsache ist seiner Meinung nach Folge der funktionellen Insuffizienz der Zellorganellen der onkozytären Zelle. Das raue Endoplasmatische Retikulum ist stark vermindert, somit die Proteinsynthese behindert, bzw. reduziert.

Damit wäre die Beobachtung Kawaois (34) (in 5 Fällen je 2 mal T₃ bzw. T₄ nachgewiesen) und Permanetters (48) (in nur 4 von 56 Karzinomfällen wurde Thyreoglobulin nachgewiesen) erklärbar.

Auch Schäffer (56) sieht die Ambivalenz einer Nichtspeicherung von ¹³¹Jod und einem, wenn auch geringem Vorhandensein von Thyreoglobulin. Er vermutet die Ursache darin, daß Jodraffung und Thyreoglobulinsynthese nicht gleichermaßen gestört sind in den Onkozyten.

Dralle (13) sieht den Grund in einer Entkopplung der beiden Schritte. Interessant ist in diesem Zusammenhang folgender Gedankengang Schäffers (56): Thyreoglobulinausschüttung bei fehlender Jodspeicherungsfähigkeit von onkozytären Tumoren wäre denkbar.

Diese Tatsache wäre dann von entscheidender Bedeutung, wenn die Bestimmung von Thyreoglobulin mittels Radioimmunassay als Screening Test für die Nachsorge bei der Therapie des onkozytären Karzinoms eingesetzt werden würde.

Die Voraussetzung dafür, die totale Thyreoidektomie, als Methode der Wahl

für Schilddrüsenkarzinome, welcher Genese auch immer, ist gegeben. Zahlen liegen uns von Schäffer noch nicht vor. So bleibt dieser Punkt in Zukunft abzuklären.

Eine kanzerogene Wirkung der ^{131}I -Therapie bei benignen Tumoren jedenfalls, läßt sich laut Dobyns (12) und Safa (53) verneinen.

Die Resultate der Radiojodtherapie bei unseren Patienten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Nach durchgeführter Radiojodtherapie bei onkozytärem Karzinom in 2 Fällen war eine erneute Operation nötig.
Primäroperation: Subtotale Resektion
2. Nach durchgeführter Radiojodtherapie bei onkozytärem Karzinom in 1 Fall war keine erneute Operation nötig.
Primäroperation: Totale Thyreoidektomie
3. Nach durchgeführter Radiojodtherapie bei onkozytärem Adenom in 1 Fall war keine weitere Operation nötig.
Primäroperation: Subtotale Resektion

Schluß: Die Radiojodtherapie beeinflußt die Effektivität der Gesamttherapie nur geringgradig.

Weit mehr beeinflussen Operation und Dignität den Erfolg der Therapie. So lag in den Fällen nach scheinbar erfolgreich angewandter Radiojodtherapie entweder eine ausgeführte totale Thyreoidektomie oder ein Adenom vor.

So erklärt sich auch die Beobachtung Floracks (18), der eine Radiojodtherapie bei onkozytärem Karzinom nach Thyreoidektomie empfiehlt. Sechs von 13 Karzinomen nach Thyreoidektomie und Radiojodtherapie blieben nach seiner Studie rezidivfrei.

Gemäß unserer Ergebnisse schließen wir uns aber der Meinung Ruchtis (52), Schäffers (56), Millers (47), Krishnamurthys (38), Blacks (4) und Gosains (23) an, die die Radiojodtherapie als adjuvante Therapiemöglichkeit der onkozytären Tumoren für obsolet erklären.

Zur Frage der Effektivität der Chemotherapie stehen uns nur Aussagen Gundrys (24) zur Verfügung. Er beschreibt die Wirkung dieser Therapieform in 7 von 29 Fällen und 2 von 32 Fällen als "Wirkung ohne Antwort".

Uns liegen hierzu keine Ergebnisse vor.

Rezidive

Wir wenden uns jetzt einem der wichtigsten Abschnitte, den Rezidiven zu. Dieses Kapitel ist insofern von großer Bedeutung, als alle unsere Rezidivfälle (n = 4) Frauen, zwischen 50 und 60 Jahre alt und Karzinompatientinnen waren.

Ferner steht die Beobachtung Gundrys (24) und Thompsons (60) im Raum, die eine hohe Rezidivrate auch bei Adenomfällen (diese Autoren differenzieren nicht zwischen benignen und malignen Onkozytomen) zu berichten wußten. Aus Tabelle 24 sind die Beobachtungen einiger Autoren und eigene Ergebnisse bezüglich dieses Punktes (einschließlich Latenzzeit) zu entnehmen.

Tabelle 24 Anzahl der Rezidivfälle und deren Latenzzeit bei onkozytären Tumoren verschiedener Autoren und eigene Ergebnisse
(onkozytäre Adenome und onkozytäre Karzinome gesondert betrachtet)

	Adenome	Karzinome	Latenzzeit (Jahre)
Thompson (60) 1974	4 von 25		
Gundry (24) 1983	23 von 62		1,5 - 4,0
Gardner (21) 1955	0 von 45	4 von 1*	-
Tollefsen (61) 1955	-	1 von 35	5,0
Ruchti (52) 1976	8 von 42	-	3,0 - 6,0
Florack (18) 1980	0 von 43	6 von 13	1,5 - 2,0
Bondeson (6) 1981	0 von 33	0 von 7	2,0 - 20,0
Savino (54) 1981	0 von 27	9 von 18	-
Gosain (23) 1984	0 von 71	1 von 4	4,0 - 36,0
Caplan (8) 1984	0 von 26	0 von 3	2,0 - 22,0
Eigene Ergebnisse	0 von 9	4 von 9**	8,0

* alle Rezidive traten nur bei ein und demselben Patienten auf

** alle 4 waren Frauen (Durchschnittsalter 47,7 Jahre)

Außer Ruchti (52), der in 8 von 42 Adenomfällen 6 maligne und 2 potentiell maligne Rezidive entdeckte, Gundry (24) (in 23 von 62 Fällen fand er Rezidive onkozytärer Tumoren) und Thompson (60) (in 4 von 25 Fällen fand er Rezidive von onkozytären Tumoren) konnte kein Autor eine Rezidivierung von onkozytären Adenomen feststellen.

Unsere Ergebnisse decken sich mit diesen Beobachtungen.

Ruchti (52) sieht in der Rezidivierung onkozytärer Adenome eine deutliche Verschlechterung der Prognose. Denn er fand heraus, daß 6 der 8 Rezidive maligne waren, die 2 letzteren potentiell maligne. Seine Behauptung steht der Beobachtung Floracks (18) entgegen, der keine malignen Rezidive von Adenomen fand und auch die Möglichkeit deren Vorhandensein ausschloß.

Unsere Ergebnisse entsprechen denen Floracks (18), denn auch wir beobachteten nur maligne Rezidive von onkozytären Karzinomen.

In diesem Zusammenhang stellen sich 2 Fragen:

1. Welcher Primäreingriff einschließlich postoperativer Nachbehandlung ging der Rezidivierung voraus?
2. Beeinflußt die Größe des Primärtumors die Rezidivbildung?

Zu 1. In allen Fällen (n = 4) ging dem Rezidiv eine subtotale Resektion als Primäreingriff voraus. Nachbehandelt wurde mit einer Suppressionstherapie (in 2 Fällen), mit einer Radiojodtherapie (in 1 Fall), oder beiden Therapieformen kombiniert (in 1 Fall).

Aus den Ergebnissen läßt sich schließen, daß die subtotale Resektion, ob mit nachfolgender Radiojodtherapie, Suppressionstherapie oder der Kombination dieser Methoden, keine adäquate Operationsart zur chirurgischen Therapie des onkozytären Karzinoms ist.

Zu 2. Die Größe der Primärtumoren schwankte von 1,0 bis 5,0 cm. Daraus ergibt sich, daß diese sich nicht als Parameter zur Bestimmung der Rezidivierungswahrscheinlichkeit eignet. Die Variationsbreite der Größe ist zu groß.

Der Prozentsatz unserer Karzinompatienten liegt mit 44,4 % vergleichbar dem Savinos (54) (50 %) und Floracks (18) (46 %). Gosain (23) liegt mit 25 % darunter, Tollefsen (61) mit 2,8 % weit darunter.

Nur Florack (18) listete seine Rezidivfälle (n = 13) nach erfolgtem Primäreingriff mit Nachbehandlung geordnet auf:

- 1 Rezidivfall nach totaler Thyreoidektomie ohne Radiojodtherapie
- 1 Rezidivfall nach Hemithyreoidektomie ohne Radiojodtherapie
- 2 Rezidivfälle primär nicht radikal operabler Tumoren mit Radiojodtherapie
- 2 Rezidivfälle primär nicht radikal operierter Tumoren ohne Radiojodtherapie

Seine Ergebnisse unterscheiden sich von unseren in der wesentlichen Beobachtung, daß in 1 Fall von 13 Karzinomen nach erfolgter totaler Thyreoidektomie ein Rezidiv entstand (bei dieser Patientin bestanden z.Z. der Operation bereits multiple Fernmetastasen).

Dieser Befund kann unsererseits nicht bestätigt werden. Unsere totalthyreoidektomierten Patienten (n = 2) blieben rezidiv- und metastasenfrei.

Gundry (24) stellte über den erfolgten Primäreingriff hinaus noch die Tumorgröße und die Metastasierung in Beziehung zur Rezidivhäufigkeit (Tabelle 25).

Tabelle 25 Rezidivhäufigkeit von onkozytären Tumoren unter Berücksichtigung der Tumorgröße, der Metastasen und des Primäreingriffs (gemäß Gundry (24))

Tumorgröße (cm)	Rezidive	totale Thyreoidektomie	andere Operationen
> 2	insgesamt	7 von 34	16 von 27
.	keine Metastasen	2 von 25	3 von 14
	mit Metastasen	5 von 7	6 von 6
	Metast. nicht bek.	0 von 2	7 von 7
< 2			1 von 16

Gundrys Zahlen lassen 3 Schlüsse zu:

1. Die Rezidivhäufigkeit der total thyreoidektomierten Fälle ist, unabhängig von der Metastasierung, deutlich niedriger als die der auf andere Art (verschiedenes Resektionsausmaß) operierten Patienten.
2. Auch onkozytäre Tumoren mit einer Größe kleiner als 2 cm zeigen eine Rezidivierung nach erfolgter Lobektomie.
3. Die Rezidivhäufigkeit steigt sprunghaft auf 100 % bei nicht total thyreoidektomierten, Metastasen tragenden Patienten.
(„Metastasen tragende Tumoren“ sind von uns als Karzinome eingestuft, die wir als Methode der Wahl immer mit einer totalen Thyreoidektomie therapieren)

Zusammenfassend legt Gundry (24) dar, daß er als einzig richtige Therapiemöglichkeit im Sinne der Rezidivverhütung die totale Thyreoidektomie sieht. Wir schließen uns dieser Meinung an, sofern sich präoperativ im klinischen Verlauf oder postoperativ, nach primärer Lobektomie, in der eingehenden histologischen Untersuchung Zeichen von Malignität ergaben.

Wichtig in der Betrachtung der Rezidive ist auch die Latenzzeit und Frequenz derselben.

Die Latenzzeit betrug im Durchschnitt 8 Jahre (Minimum 2 Jahre, Maximum 15 Jahre). Die Frequenz betrug in 3 Fällen 2, in 1 Fall 3 Rezidive.

Auch Gardner (21) wußte von 1 Patienten mit Mehrfachrezidivierung zu berichten.

Aus Tabelle 24 lassen sich die Latenzzeiten gemäß den Angaben der aufgeführten Autoren entnehmen. Unsere Angaben liegen mit 8 Jahren dem Durchschnitt (8,85 Jahre) sehr nahe.

Der Therapieerfolg bei Rezidiven beruht auf einer radikalen Operationsweise (bzw. nahezu radikal) (siehe auch Gosains (23) und Tollefsen (61)).

Die Prognose insgesamt ist jedoch nur dann positiv, wenn der Primäreingriff schon weitgehend aggressiv durchgeführt wurde (siehe Beispiel 1, Tabelle 21: Thyreoidektomie nach primärer Enukleation; die Patientin bildete erneut ein Rezidiv, nach 5 Jahren Latenzzeit).

Andere Alternativen der Therapiemöglichkeit von Rezidiven onkozytärer Karzinome sind im Abschnitt „Nachbehandlung“, die Radiojodtherapie und Suppressionstherapie, abgehandelt.

Das chirurgische Vorgehen zur Therapie von Rezidiven onkozytärer Karzinome

bleibt die Methode der Wahl.

Nachzutragen bleibt, daß alle Rezidivträger Frauen waren, mit einem Durchschnittsalter von 47,7 Jahren, was unter dem in unserer Studie sonst für Frauen mit onkozytären Tumoren beobachteten liegt (54,7 Jahre).

Metastasen

In Tabelle 26 ist eine Literaturübersicht über die Häufigkeit von Metastasen onkozytärer Schilddrüsenkarzinome aufgeführt.

Tabelle 26 Literaturübersicht über die Häufigkeit von Metastasen onkozytärer Schilddrüsenkarzinome

	Häufigkeit (%)
-----	-----
Frazell (20) 1951	12 von 40 (30)
Valenta (63) 1974	5 von 13 (8)
Thompson (60) 1974	7 von 25 (28)*
Tollefsen (61) 1975	9 von 77 (12)
Ruchti (52) 1976	6 von 33 (18)*
Dirr (11) 1980	7 von 27 (28)
Florack (18) 1980	2 von 13 (15)
Bondeson (6) 1981	2 von 8 (25)
Savino (54) 1981	10 von 18 (53)
Echenique (16) 1982	1
Schäffer (56) 1983	8 von 40 (16)
Gundry (24) 1983	13 von 52 (25)*
Miller (47) 1983	1 von 11 (9)
Caplan (8) 1984	1 von 3 (33)
-----	-----
Eigene Ergebnisse	2 von 6 (33)
-----	-----

* onkozytäre Tumoren

Unsere Beobachtungen liegen mit 33,3 % über dem Durchschnitt von 23 %, gleichen aber exakt denen Caplans (8) (33 %).

Im ersten von 2 Fällen handelte es sich um einen 62-jährigen Mann, bei dem die Lymphknotenmetastase zum Zeitpunkt der Operation schon entdeckt worden war. Daraufhin wurde diese Lymphknotenmetastase zusammen mit der Schilddrüse durch eine totale Thyreoidektomie entfernt. Der Patient ist bis heute rezidiv- und metastasenfrei (Beobachtungszeitraum 13 Jahre).

Der andere Fall betraf eine 61-jährige Frau, die an einer Knochenmetastase der Schädelkalotte 4 Jahre nach der letzten Operation verstarb. Bei ihr wurde primär (1966) nur eine Enukleation durchgeführt. Darauf bildete sich 1968 ein Rezidiv (maligne). Dieses wurde mittels nahezu totaler Thyreoidektomie reseziert. Zwei Jahre später entwickelte sich erneut ein Rezidiv. Auch dieses war maligne wie das erste. Jetzt wurde eine totale Thyreoidektomie ausgeführt. Weitere 2 Jahre darauf wurde die Schädelknochenmetastase festgestellt, 16 Jahre nach der Entdeckung des Primärtumors. Hier war offensichtlich der Zeitpunkt der Fernmetastasierung bei Ausführung der totalen Thyreoidektomie überschritten.

Die Primärtumoren beider Patienten waren eindeutig histologisch gesicherte onkozytäre Karzinome.

Kriterien der Malignität sind in allen Karzinomfällen (n = 6) nachweisbar:

- in 2 von 6 Fällen: METASTASIERUNG
- in 5 von 6 Fällen: KAPSELDURCHBRUCH
- in 6 von 6 Fällen: GEFÄßINVASION

Die Orte der Metastasierung, Knochen und Lymphknoten, entsprechen den Angaben Tollefsens (61) (Lunge, Knochen, Lymphknoten), Ruchtis (52) (Lunge, Skelett, Leber, Lymphknoten), Floracks (18) (Lunge, Pleura) und Bondesons (6) (Lunge, Leber, Lymphknoten). Bei uns fand sich eine Lymphknoten- und eine Knochenmetastase. Dies bestätigt obige Angaben.

Aus den vorliegenden Ergebnissen sowie deren Vergleich mit denen anderer Autoren läßt sich eine Therapieempfehlung formulieren, woraus sich folgendes chirurgisches Vorgehen deduzieren läßt.

Schlußfolgerung für das chirurgische Vorgehen

Da zum Zeitpunkt der Operation die maligne Potenz nicht sicher ausgeschlossen werden kann, empfehlen wir bei onkozytären Adenomen die primäre Lobektomie (siehe Tabelle 21).

Unter folgender Bedingung ist jedoch die totale Thyreoidektomie, unter Nicht-Berücksichtigung der Tumorgröße, die Therapie der Wahl: Offensichtlichkeit der Malignität.

Dies ist gegeben bei folgenden Befunden:

A. Präoperativ : als Therapie der Wahl

1. Im Falle bereits präoperativ diagnostizierter Lymphknoten- oder Fernmetastasen onkozytärer Karzinome (siehe 3.8.2.).
2. Bei Rezidiven (besonders Mehrfachrezidiven) bereits nach dem Primäreingriff postoperativ histologisch diagnostizierter onkozytärer Karzinome.

B. Intraoperativ : als Therapie der Wahl

Wenn sich im intraoperativen Schnellschnitt eindeutige Anzeichen der Malignität wie Gefäßinvasion oder Kapseldurchbruch zeigen.

C. Postoperativ : als Sekundäreingriff nach erfolgter primärer Lobektomie*

Wenn sich in der endgültigen Aufarbeitung (nicht der intraoperative Schnellschnitt) des histologischen Präparats Zeichen der Malignität, wie Gefäßinvasion oder Kapseldurchbruch zeigen.

* Die Komplikationsrate für Recurrenslähmungen oder Hypokalzämien sind dann nicht wesentlich erhöht. Im Gegensatz zur Reintervention nach subtotaler Resektion oder Enukleation (bis zu 20 % (19)).

Prognose

Tabelle 27 gibt Auskunft über die 5-Jahresüberlebensrate von onkozytären Karzinomen im Vergleich zu follikulären und papillären in Form einer Literaturübersicht.

Tabelle 27 Literaturübersicht über die Prognose des onkozytären Schilddrüsenkarzinoms

	n	5 - Jahresüberlebensraten		
		onkozytär	papillär	follikulär
Thompson (60) 1974	25*	84	-	-
Tollefson (61) 1975	77	76	besser	gleich
Stannton (58) 1979	-	78	82	63
Maheshwari (44) 1981	13	78	95	83
Schäffer (56) 1983	-	95	86	82
van Heerden (31) 1983	-	93	-	-
Eigene Ergebnisse	14	93	-	-

* onkozytäre Tumoren

Da uns kein Todesfall eines onkozytären Adenoms aus unserer Studie oder einer anderen mit Ausnahme der Beobachtungen von Thompson (60) und Gundry (24) bekannt sind, konnten wir in diesem Fall keine Literaturübersicht erstellen.

Unser Ergebnis stimmt mit Schäffer (56) und van Heerden (31) überein.

Zusätzlich bleibt zu sagen, daß nach Schäffer (56) und Reiners (49) kein signifikanter Unterschied zum follikulären oder papillären Karzinom bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate besteht. Ferner ist Schäffer (56) der Ansicht, daß die Prognose des follikulär gebauten onkozytären Karzinoms deutlich schlechter sei, als die des viel selteneren, papillär aufgebauten. Die Klassifikation nach den Richtlinien der WHO erhält dadurch eine klinisch-prognostische Aussagekraft.

Tollefson (61) und Brennan (7) sehen in der Fernmetastasierung ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Ruchti (52) sieht in der Rezidivierung von Adenomen eine Gefahr. Alle Rezidive von Adenomen waren bei ihm maligne.

Bondeson (6) macht Aussagen zur Prognose von der Therapie und dem Stadium der Erkrankung abhängig.

Miller (47) stellt die Multifokalität in den Vordergrund seiner Betrachtungen zur Prognose.

Gosain (23) schreibt einer diffusen, bilateralen Tumorausbreitung ungünstige Auswirkung auf die Prognose zu.

Die Anzahl der letal endenden onkozytären Karzinome ist in unserer Studie eigentlich zu gering ($n = 1$), um eine Korrelation zwischen morphologischen, anamnestischen oder verlaufsbedingten Parametern und der Prognose aufzustellen. Es lassen sich lediglich prognostisch ungünstige Faktoren nennen.

1. Derber, schlecht verschieblicher Tumor (siehe Tabelle 8)
2. Infiltratives Wachstum - Gefäßeinbrüche (siehe Tabelle 14)
3. Kapseldurchbruch (siehe Tabelle 14)
4. Rezidive onkozytärer Karzinome (siehe Tabelle 24)
5. Metastasen (Lokal- oder Fern-) (siehe Tabelle 26)
6. Mit eingeschränkter Aussagekraft (siehe Abschnitt "Klinik und Diagnostik", Feinnadelbiopsie) zytologische Malignitätskriterien wie Zellatypien, hohe Mitoserate und Polychromasien

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die große Mehrheit der onkozytären Tumoren gutartig ist (31).

Außer Thompson (60) und Gundry (24) wußte kein anderer Autor von letal endenden onkozytären Adenomen zu berichten.

Solange die Dignität prä- oder intraoperativ nicht eindeutig bestimmt werden kann, sichert nur die primäre Lobektomie bei onkozytären Adenomen, im Falle von Malignitätszeichen die totale Thyreoidektomie, eine günstige Prognose.

Vielleicht wird die zytophotometrische DNA-Technik (beschrieben von Clark (10), zitiert aus Gosain (23)) auf zellulärer Ebene Aussagen zur Dignitätsunterscheidung und Wachstumstendenz ermöglichen.

Dadurch wäre individuell für jeden Fall die Frage zu lösen, wie aggressiv die Therapie sein sollte.

5 Zusammenfassung

1. Eine spezifische Anamnese oder Symptomenkonstellation kann weder für das onkozytäre Adenom, noch für das onkozytäre Karzinom angegeben werden.
2. Ebenso bieten Klinik (Tastbefund) und Diagnostik (Szintigraphie, Labor) nur begrenzten Raum für die Möglichkeit, onkozytäre Tumoren präoperativ zu erkennen.
Lediglich allgemeine Zeichen für den Hinweis des Vorliegens eines malignen Prozesses, wie die derbe Konsistenz, die eingeschränkte Verschieblichkeit der Geschwulst, sind als Kriterien für eine Arbeitsdiagnose verfügbar.
Die Feinnadelpunktion erweist sich als anwendbar, um das Vorliegen eines onkozytären Tumors zu beweisen. Zur Unterscheidung der Dignität jedoch ist sie nicht einsetzbar. Dies könnte in den nächsten Jahren durch Verwendung der zytophotometrischen DNA-Technik revidiert werden.
3. Postoperative Komplikationen, auch ernster Art, hielten sich in engsten Grenzen. Auch die Lähmung des Nervus Recurrens trat nur in 1 Fall spät-postoperativ auf.
Die Letalität bei onkozytären Tumoren ist gering. Nur 1 Patientin mit onkozytärem Karzinom verstarb bei Knochenmetastasierung. Alle anderen 5 Patienten mit dieser Diagnose und die anderen 9 Fälle mit der Diagnose "onkozytäres Adenom" leben noch.
4. Die Differenzierung benigne - maligne ist nur anhand der histologischen und biologischen Malignitätskriterien zu stellen.
Diese sind: Invasion (Gefäße) - Durchbruch (der Kapsel) - Filiarisierung (Regional-(Lymphknoten) und Fernmetastasierung (Lunge, Leber, Knochen)).
5. Weder eine Hormontherapie (Suppression), noch eine Strahlentherapie (Radiojod oder externe Bestrahlung) sind als adjuvante Therapiemethode gewinnbringend.

6. In keinem Adenomfall traten Rezidive auf.

Unabhängig von der Größe der Primärtumoren onkozytärer Karzinome traten in 4 von 6 Fällen (alles Frauen) mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 8 Jahren Rezidive auf.

Alle Patientinnen wiesen Mehrfachrezidivierung auf.

Die Operationsart des Primärtumors war in allen Fällen eine subtotale Resektion. Nur die Patientinnen, die aggressiv therapiert wurden, blieben rezidivfrei.

7. Eine Metastasierung lag in 2 Fällen vor.

Im 1. Fall, einer präoperativ entdeckten Lymphknotenmetastase, wurde nach durchgeführter totaler Thyreoidektomie über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren Rezidiv- und Metastasenfreiheit erzielt.

Die 2. Patientin verstarb an Knochenmetastasierung. Erst 16 Jahre nach Entdeckung des Primärtumors, der damals nur enukleiert wurde, wurde eine totale Thyreoidektomie durchgeführt.

8. Schlußfolgerung für das chirurgische Vorgehen

Primäre Lobektomie bei onkozytären Adenomen, da zum Zeitpunkt der Operation die maligne Potenz nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Totale Thyreoidektomie bei onkozytären Karzinomen,

- d. h. im Fall von - präoperativ bereits diagnostizierter Metastasierung.
- Rezidiven (besonders Mehrfachrezidiven) bereits histologisch gesicherter primärer onkozytärer Karzinome.
 - Auftreten eindeutiger Anzeichen der Malignität im intraoperativen Schnellschnitt.
 - Auftreten von Anzeichen der Malignität in der endgültigen Aufarbeitung des histologischen Präparats nach erfolgter primärer Lobektomie als Sekundäreingriff.

ANHANG

I Fragebögen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren

II Eigener Fragebogen

Erhebungs-Nr.

Klinik-Nr.

Patientenidentifikation

Geburtsdatum

Tag	Mon.	Jahr

Geschlecht (1 = m, 2 = w)

Tag	Mon.	Jahr

Aufnahmedatum

Tag	Mon.	Jahr

I. Prätherapeutischer Befund (A)**1. Anamnestic Angaben**

Vorbestehende Struma
 Rasches Knotenwachstum
 Wachstum trotz Suppressionstherapie
 Regionäre Bestrahlung wegen anderer Krankheit
 Anderer maligner Tumor
 Endokrine Tumoren in der Familie

0 = nein

1 = ja

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Bisherige schilddrüsenpezifische Behandlung

Jodprophylaxe
 Schilddrüsenhormon
 Beta-Blocker
 Antithyreoidale Substanzen
 Radiojodtherapie: Jahr 19.....
 Operation: Jahr 19.....

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

wenn operiert, Histologischer Befund: 0 = entfällt (keine Operation); 1 = benigne; 2 = maligne; 9 = f.A.

2. Tastbefund

Schilddrüse

Größe: 0 = normal; 1 = tastbar vergrößert, nicht sichtbar; 2 = sichtbar vergrößert; 3 = sehr groß; 9 = f.A.
 wenn vergrößert: 0 = entfällt (nicht vergrößert); 1 = diffus; 2 = nodös; 9 = f.A.
 wenn solitärer Knoten: 0 = entfällt (nicht solitär); 1 = rechts; 2 = links; 3 = median; 9 = f.A.
 wenn multiple Knoten: 0 = entfällt (nicht multipel); 1 = rechts; 2 = links; 3 = median; 4 = beidseitig; 9 = f.A.
 Konsistenz: 1 = weich; 2 = mittel; 3 = derb; 9 = f.A.
 Verschieblichkeit: 0 = nicht eingeschränkt; 1 = eingeschränkt; 9 = f.A.

Lymphknoten

0 = nicht tastbar; 1 = uni-/ipsilateral; 2 = kontralateral; 3 = bilateral

wenn tastbar:

1 = einzelner Lk; 2 = mehrere Lk

Verschieblichkeit:

0 = nicht eingeschränkt; 1 = eingeschränkt; 9 = f.A.

3. Funktionslage (laborchemisch gesichert)

ohn/vor schilddrüsenpezifischer Therapie

1 = euthyreot; 2 = hypothyreot; 3 = hyperthyreot; 9 = f.A.

Autonomie: 0 = nein; 1 = ja; 2 = fraglich; 9 = f.A.

4. Szintigraphischer Befund

Schilddrüse

0 = normal; 1 = Vergrößerung mit homogener Speicherung; 2 = Speicherdefekt; 3 = fehlende Speicherung;
 4 = umschriebene Mehrspeicherung; 5 = Speicherdefekt und Mehrspeicherung; 8 = nicht durchgeführt; 9 = f.A.

wenn Speicherdefekt oder umschriebene Mehrspeicherung:

Art: 0 = entfällt (kein Speicherdefekt oder Mehrspeicherung); 1 = solitär; 2 = multipel; 9 = f.A.

Lokalisation: 0 = entfällt (kein Speicherdefekt oder Mehrspeicherung); 1 = rechts; 2 = links; 3 = median; 4 = beidseitig; 9 = f.A.

Dystope Speicherung: 0 = nein; 1 = ja; 9 = f.A.

wenn ja: 0 = entfällt (keine dystope Speicherung); 1 = am Hals; 2 = extrazervikal; 3 = am Hals und extrazervikal; 9 = f.A.

wenn am Hals: 0 = entfällt (nicht am Hals); 1 = rechts; 2 = links; 3 = beidseitig; 9 = f.A.

wenn extrazervikal: 0 = entfällt (nicht extrazervikal); 1 = Lunge; 2 = Skelett; 8 = sonstige; 9 = f.A.

Erhebungs-Nr.

☐ 1

Klinik-Nr.

☐ 2

Patientenidentifikation

☐ 12
Tag Mon. Jahr

Geburtsdatum

☐ 13
Tag Mon. Jahr

Geschlecht (1=m, 2=w)

☐ 19
Tag Mon. Jahr

Aufnahmedatum

☐ 25
Tag Mon. Jahr

I. Prätherapeutischer Befund (B)

5. Sonographischer Befund

Schilddrüse: 0=normal; 1=pathologisch; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 26

wenn pathologisch:

Muster: 0=entfällt (nicht pathologisch); 1=echotrei; 2=echoarm; 3=echoreich; 4=gemischt; 9=f.A.

☐ 27

Lokalisation: 0=entfällt (nicht pathologisch); 1=rechts; 2=links; 3=median; 4=bideseitig; 9=f.A.

☐ 28

Verteilung: 0=entfällt (nicht pathologisch); 1=herdförmig solitär; 2=herdförmig multipel; 3=diffus; 9=f.A.

☐ 29

Schilddrüse abgrenzbar: 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

☐ 30

Raumforderung am Hals außerhalb der Schilddrüse

0=nein; 1=rechts; 2=links; 3=median; 4=bideseitig; 9=f.A.

☐ 31

Fernmetastasen

0=nein; 1=ja; 2=Verdacht; 9=f.A.

☐ 32

6. Biopsische Befunde

Feinnadelpunktion

1=Befund zystisch; 2=Befund solide; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 33

Malignität: 0=negativ (Pap I+II); 1=positiv (Pap IV+V); 2=zweifelhaf (Pap III); 9=f.A.

☐ 34

Grobndelpunktion

1=Befund zystisch; 2=Befund solide; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 35

Malignität: 0=negativ; 1=positiv; 2=zweifelhaf; 9=f.A.

☐ 36

Probeexzision der Schilddrüse

0=negativ; 1=positiv; 2=zweifelhaf; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 37

Probeexzision von Halslymphknoten

0=negativ; 1=positiv; 2=zweifelhaf; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 38

Probeexzision außerhalb des Halses

0=negativ; 1=positiv; 2=zweifelhaf; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 39

7. Röntgendiagnostischer Befund

Trachea und Ösophagus

Verdrängung: 0=keine; 1=Trachea; 2=Ösophagus; 3=bekides; 8=nicht untersucht; 9=f.A.

☐ 40

Einengung: 0=keine; 1=Trachea; 2=Ösophagus; 3=bekides; 8=nicht untersucht; 9=f.A.

☐ 41

retrosternaler Anteil: 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

☐ 42

Verkalkungen: 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

☐ 43

Lungenmetastasen: 0=nein; 1=ja; 2=verdächtig; 9=f.A.

☐ 44

Skelettmetastasen: 0=nein; 1=ja; 2=verdächtig; 9=f.A.

☐ 45

8. Skelettszintigramm

0=normal; 1=verdächtig; 2=Metastasennachweis; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 46

9. Andere bildgebende Untersuchungsverfahren (Metastasen)

0=normal; 1=verdächtig; 2=Metastasennachweis; 8=nicht durchgeführt; 9=f.A.

☐ 47

10. Endoskopische Befunde

Rekurrensparese

0=keine; 1=rechts; 2=links; 3=bideseitig; 8=nicht untersucht; 9=f.A.

☐ 48

Kehlkopf-/Tracheainfiltration

0=nein; 1=ja, biopsisch nicht gesichert; 2=ja, biopsisch gesichert; 8=nicht untersucht; 9=f.A.

☐ 49

Ösophagusinfiltration

0=nein; 1=ja, biopsisch nicht gesichert; 2=ja, biopsisch gesichert; 8=nicht untersucht; 9=f.A.

☐ 50

11. Tumormarker

Thyreoglobulin:

0=normal; 1=erhöht; 8=nicht angewandt; 9=f.A.

☐ 51

Calcitonin:

0=normal; 1=basal erhöht; 2=erhöht nach Stimulation; 8=nicht angewandt; 9=f.A.

☐ 52

Andere 0=normal; 1=nicht normal; 8=nicht angewandt; 9=f.A.

☐ 53

Erhebungs-Nr. 1

Klinik-Nr. 6

Patientenidentifikation 12
Tag Mon. Jahr

Geburtsdatum 18
Tag Mon. Jahr

Geschlecht (1=m, 2=w) 16

Aufnahmedatum 25
Tag Mon. Jahr

I. Prätherapeutischer Befund (C)

12. Lokalisation/Ausdehnung des Primärtumors (T)

Tumorgröße (größter Durchmesser des größten Tumors) cm

28

T-Klassifikation (UICC)

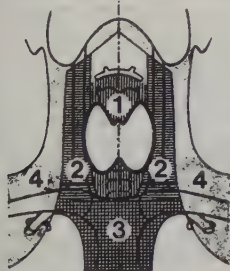
- S=Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ) (Tis)
0=kein Anhalt für einen Primärtumor (T0)
1=Einzelner Knoten eines unilateralen Tumors mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit (T1)
2=Multiple Knoten eines unilateralen Tumors mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit (T2)
3=Bilateraler Tumor mit oder ohne Deformierung der Drüse und ohne Einschränkung der Beweglichkeit oder ein einzelner Knoten am Isthmus (T3)
4=Tumor mit Ausdehnung über die Drüsenkapsel hinaus (T4)
9=Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Tumors sind nicht erfüllt (TX)

29

Infiltration bei T4 (intraoperativer Befund)

- 1=Fett-Bindegewebe-Skelettmuskulatur; 2=Haut; 3=Trachea;
4=Ösophagus; 5=Vena jugularis; 6=Arteria carotis; 7=Sternum; 8=mehrere; 9=f.A.

30



Befall der Seitenlappen

- 0=nein; 1=rechts; 2=links; 3=beidseitig; 9=f.A.

31

Befall von Isthmus und/oder Lobus pyramidalis

- 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

32

Befall dystoper Schilddrüsenanteile

- 0=nein; 1=intrathorakal;
2=Ductus thyreoglossus (einschl. Zungengrund); 6=andere; 9=f.A.

33

13. Regionale Lymphknotenmetastasierung (N)

N-Klassifikation (UICC)

- 0=kein Anhalt für Befall der regionären Lkn (N0)
1=Bewegliche homolaterale regionäre Lkn (N1)
2=Kontralaterale, mediane oder bilaterale Lkn (N2)
3=Fixierte regionäre Lkn (N3)
9=Minimalerfordernisse zur Beurteilung nicht erfüllt (NX)

34

Lokalisation der befallenen Lkn-Gruppen (siehe Zeichnung)

- (1) Zentral (prä/paralaryngeal, prä/paratracheal)

- (3) Mediastinal (tracheo-bronchial, retrosternal, sonstige Lkn)

- (2) Jugular (obere und untere Jugularisgruppe, am Venenwinkel)

- (4) Weitere Lkn-Gruppen (submandibulär, submental, nuchal, zervikal-superfiziell, supraclavikulär, infraclavikulär)

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

- 0=nein 1=rechts 2=links 3=beidseitig 9=f.A.

14. Fernmetastasierung (M)

M-Klassifikation (UICC)

- 0=kein Hinweis auf Fernmetastasen (M0)

- 1=Fernmetastasen nachweisbar (M1)

- 9=Status der Fernmetastasierung nicht abgeklärt (MX)

36

Lokalisation

Knochen

Lunge

Leber

sonstige

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

- 0=nein 1=ja 9=f.A.

40

41

42

43

15. Prätherapeutische TNM-Formel T..... C..... N..... C..... M..... C.....

T C N C M C
 46

Diagnosesicherungschlüssel C

C1=nur klinische Untersuchung

C2=klinische Untersuchung mit speziellen Hilfsmitteln

C3=chirurgische Exploration

C4=komplette postoperative Untersuchung (Histologie)

C5=Autopsie

Erhebungs-Nr.

Klinik-Nr.

Patientenidentifikation

Geburtsdatum

Geschlecht (1=m, 2=w)

Aufnahmedatum

II. Therapie

1. Operative Therapie 0=keine Operation; 1=In einer Sitzung; 2=In zwei Sitzungen

Datum der ersten Operation: Tag Monat Jahr

Datum der zweiten Operation: Tag Monat Jahr

Art der Operation (ggf. Angabe für 2. Operation)

am Primärtumor

1=Knotenexstirpation; 2=einseitige Resektion; 3=Lobektomie; 4=beidseitige Resektion;

5=Lobektomie+kontralaterale Resektion; 6=totale Thyreoidektomie;

7=erweiterte Thyreoidektomie; 8=palliative Tumorreduktion; 9=f.A.

Resektion des Nervus recurrens? 0=nein; 1=rechts; 2=links; 3=beidseitig; 9=f.A.

Zahl der dargestellten und in situ erhaltenen Nebenschilddrüsen

0=keine; 1=eine; 2=zwei; 3=drei; 4=vier; 5=mehr als vier; 9=f.A.

Autotransplantation von Nebenschilddrüsen? 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

Tracheotomie? 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

Operation

an den regionären Lymphknoten 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

an zervikalen Lymphknoten

0=nein; 1=zentral; 2=rechts lateral; 3=1+2; 4=links lateral; 5=4+1; 6=beidseits lateral; 7=6+1; 9=f.A.

an mediastinalen Lymphknoten 0=nein; 1=transzervikal; 2=transsternal; 9=f.A.

Ausmaß der Lymphknotendisektion 0=nicht zutreffend; 1=selektiv; 2=modifiziert; 3=radikal; 9=f.A.

Operation an Fernmetastasen 0=keine; 1=Lunge; 2=Skelett; 8=andere Lokalisation; 9=f.A.

Residualtumor? (nach AJC) 0=nein (R0); 1=mikroskopisch (Intraop. Hist.) (R1); 2=makroskopisch (R2); 9=f.A.

2. Postoperative Komplikationen

(während des stationären Aufenthalts)

0=nein 1=ja 9=f.A.

Wundinfektion (Eiter) ☐

Nachblutung (Reintervention erforderlich) ☐

Tracheotomie erforderlich ☐

Behandlungsbedürftige Hypokalzämie ☐

Rekurrensparese 0=nein; 1=rechts; 2=links; 3=beidseitig; 9=f.A.

Falls verstorben,

Todesdatum: Tag Monat Jahr

3. Strahlentherapie

Radiojod: Behandlung von Metastasen: 0=nein; 1=ja; 8=nicht zutreffend; 9=f.A.

Elimination der Restschilddrüse: 0=nein; 1=ja; 8=nicht zutreffend; 9=f.A.

Externe Bestrahlung: Lokal und Lymphabflußregion: 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

Fernmetastasen: 0=nein; 1=ja; 9=f.A.

4. Hormontherapie

0=keine; 1=ja, nur substituierend; 2=ja, suppressiv; 9=f.A.

5. Chemotherapie

0=keine; 1=adjuvant; 2=kurativ; 3=palliativ; 9=f.A.

Erhebungs-Nr.

Klinik-Nr.

Patientenidentifikation 1

Geburtsdatum 1

Geschlecht (1=m, 2=w) 1

Aufnahmedatum 2

III. Patho-anatomischer Befund

1. Präoperative Biopsie aus Tumorbereich?

0=nein; 1=ja; 9=f.A. Befund Nr. /

Tumor nachweisbar? 0=nein; 1=ja; 8=nicht zu beurteilen; 9=f.A. 26

2. Operationspräparat

Tumor nachweisbar? 0=nein; 1=ja, unizentrisch; 2=ja, multizentrisch; 9=f.A. 28

(bei multizentrischen Tumoren Orientierung nach dem Hauptbefund)

Tumorgröße (größter Durchmesser des größten Tumors)cm 31

Tumorklassifikation

0=keine Angabe möglich; 1=rechter Lappen; 2=linker Lappen; 3=rechter und linker Lappen;

4=Mittellappen; 5=dystope Schilddrüse; 6=Ductus thyroglossus; 9=f.A. 32

Wachstumsform: eingekapselt? 0=nein; 1=ja; 9=f.A. 33

Resektionsränder tumorfrei? 0=nein; 1=ja; 2=nicht beurteilbar; 9=f.A. 34

3. Postoperative Klassifikation (UICC)

pT-Klassifikation

S=präinvasives Karzinom (Ca in situ) (pTis)

0=kein Tumor nachweisbar (pT0)

1=Einzelner Knoten ≤1 cm innerhalb der Schilddrüsenkapsel (pT1)

2=Einzelner Knoten >1 cm innerhalb der Schilddrüsenkapsel (pT2)

3=Multiple Knoten und/oder Isthmusknoten innerhalb der Schilddrüsenkapsel (pT3)

4=Tumor durchdricht Schilddrüsenkapsel (pT4)

9=Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Tumors sind nicht erfüllt (pTX) 35

pN-Klassifikation

0=kein Anhalt für Befall der regionären Lymphknoten (pN0)

1=Befall homolateraler regionärer Lymphknoten (pN1)

2=Befall bilateraler, kontralateraler oder medianer Lymphknoten (pN2)

3=perilymphonoduläre Metastasenausbreitung (pN3)

9=keine Beurteilung möglich (pNX) 36

pM-Klassifikation

0=kein Hinweis auf Fernmetastasen (pM0)

9=keine Beurteilung möglich (pMX) 37

1=Fernmetastasen vorhanden (pM1)

4. Histologische Klassifikation (WHO) (Bis zu 2 Angaben möglich)

(Liste möglicher histologischer Tumortypen siehe Rückseite)

..... / 46

..... / 47

5. Histopathologisches Grading

Differenzierungsgrad: 1=G1 (hoher); 2=G2 (mittlerer); 3=G3 (geringer); 9=GX (nicht bestimmbar) 52

6. Weitere feingewebliche Charakteristika

Tumordinfiltration: 0=keine; 1=In Lymphgefäße; 2=In Venen; 3=In beides; 9=f.A. 53

Ausmaß der Gefäßinvasion: 1=wenig; 2=stark; 9=f.A. 54

Tumorkapsel: 0=nicht vorhanden; 1=vorhanden, nicht infiltriert; 2=infiltriert; 3=durchbrochen; 9=f.A. 55

Lymphozytäre Stromareaktion: 0=nicht vorhanden; 1=gering; 2=deutlich ausgeprägt; 9=f.A. 56

7. Begleitende Veränderungen in der Schilddrüse

0=keine; 1=diffuse Struma; 2=knotige Struma; 3=Adenom; 4=Thyreoiditis; 5=C-Zellenhyperplasie; 8=andere; 9=f.A. 57

Funktioneller Zustand: 0=ohne Zeichen gesteigerter Epithelfunktion; 1=mit Zeichen gesteigerter Epithelfunktion; 9=f.A. 58

Epithelkörperchen: 0=keine gefunden; 1=eine; 2=zwei; 3=drei und mehr; 9=f.A. 59

Erhebungs-Nr.

 1

Klinik-Nr.

 5

Patientenidentifikation

 12

Geburtsdatum

 Tag Mon. Jahr

Geschlecht (1 = m, 2 = w)

 19

Aufnahmedatum

 Tag Mon. Jahr

IV. Postoperative Befunde

1. Radiojodtest

maximale Speicherung% (00 = nicht durchgeführt; 99 = f.A.)

 27

2. Lokale Szintigraphie (Radiojod)

0 = keine Speicherung; 1 = rechts; 2 = links; 3 = median; 4 = beidseitig; 8 = nicht durchgeführt; 9 = f.A.

 28

3. Szintigraphie der Halslymphknoten (Radiojod)

Art: 0 = keine Speicherung; 1 = solitary; 2 = multipel; 8 = nicht durchgeführt; 9 = f.A.

 29

Lokalisation: 0 = nicht zutreffend (nicht durchgeführt); 1 = rechts; 2 = links; 3 = beidseitig; 9 = f.A.

 30

4. Ganzkörperazintigraphie (Radiojod)

0 = nein 1 = ja 8 = nicht untersucht 9 = f.A.

Knochen

☐ ☐ ☐ ☐
 31

Lunge

☐ ☐ ☐ ☐
 32

sonstige

☐ ☐ ☐ ☐
 33

5. Röntgendiagnostischer Befund

Lungenmetastasen:

0 = nein; 1 = ja; 2 = verdächtig; 9 = f.A.

 34

Skelettmetastasen:

0 = nein; 1 = ja; 2 = verdächtig; 9 = f.A.

 35

6. Skelettszintigramm

0 = normal; 1 = verdächtig; 2 = Metastasennachweis; 8 = nicht durchgeführt; 9 = f.A.

 36

7. Andere bildgebende Untersuchungsverfahren (Metastasen)

0 = normal; 1 = verdächtig; 2 = Metastasennachweis; 8 = nicht durchgeführt; 9 = f.A.

 37

8. Tumorreste

Primärorgan

0 = nein; 1 = ja, mikroskopisch; 2 = ja, makroskopisch; 9 = f.A.

 38

Lymphknoten

0 = nein; 1 = ja, mikroskopisch; 2 = ja, makroskopisch; 9 = f.A.

 39

Fernmetastasen

0 = nein; 1 = ja, mikroskopisch; 2 = ja, makroskopisch; 9 = f.A.

 40

**Chirurgische Klinik Innenstadt
und Chirurgische Poliklinik
der Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. L. Schweiberer

8000 München 2, den
Telefon 0 89 / 51 60 - 1 Durchwahl 51 60 /

Chirurg. Klinik Innenstadt und Chirurg. Poliklinik der Universität München
Hufschmidtstraße 20 / Pettenkoferstraße 2a, 8000 München 2

F R A G E B O G E N

Herr/Frau: _____

1. Geht es Ihnen gesundheitlich gut?

2. Wann erfolgte die letzte ärztliche Untersuchung? Datum: _____

3. Wo bzw. von wem wurde die letzte ärztliche Untersuchung vorgenommen?

Anschrift und Telefonnummer des behandelnden Arztes (Hausarzt) :

4. Sind Sie wegen des Kropfes (Struma, Schilddrüse) noch einmal
in einem Krankenhaus untersucht worden?

N e i n J a Wenn ja, wann? _____ welches Krankenhaus?

5. Sind Sie wegen des Kropfes noch einmal operiert worden?

N e i n J a Wenn ja, wann? _____ welches Krankenhaus?

6. Welche Medikamente nehmen und/oder nehmen Sie ein?

LITERATURVERZEICHNIS

1. v. Albertini, A.:
Histologische Geschulstldiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; S. 345-348.
2. Askanazy, M.:
Deutsche Arch. klin. Med. 1898; 61: 118.
3. Becker, H. D., Heinze, H. G. et al.:
Maligne Schilddrüsentumoren.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984; I. B.: 17-20.
4. Black, B. M., Wooner, L. B., Blackburn, C. M.:
Uptake of radioactive iodine by carcinoma of the thyroid gland.
J. Clin. Endocrinol. 1953; 13: 1378-1390.
5. Böcker, W.:
Funktionelle Pathomorphologie der menschlichen Schilddrüsentumoren.
In: Büngeler, W., Eder, M., Lennert, K., Peters, G., Sandritter, W., Seifert, G.:
Veröffentlichungen aus der Pathologie.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1979; 110: 87-89.
6. Bondeson, L., Bondeson, A. G., Jungberg, O. et al.:
Oxyphil tumors of the thyroid: Follow-up of 42 surgical cases.
Ann. Surg. 1981; 194: 677-680.
7. Brennan, M. P., Watson, R. G., Goellner, J. R. et al.:
Survival and death from the Hürthlecell cancer.
Abstract T 68. Program and abstracts of the 59th. meeting of American
Thyroid Association, New Orleans, 5.-8. Oct 1983.
8. Caplan, R. H., Abellera, R. M., Kissen, W. A.:
Hürthlecell tumors of the thyroid gland: A clinicopathologic review and
long-term follow-up.
Jama 1984 (June 15); Vol. 251, No. 23: 3114-3117.
9. Chesky, V. E., Dreese, W. C., Helling, C. A.:
Hürthlecell tumors of the thyroid gland: A report on 25 cases.
J. Clin. Endocrinol. 1951; 11: 1535.
10. Clark, O. H.:
Total thyroidectomy.
Ann. Surg. 1982; 196: 361-370.
11. Dirr, W., Schmid, L., Langhammer, H., Pabst, W.:
Nachuntersuchungen bei Struma maligna.
Nuklearmediziner 1980; 3: 275.

12. Dobyns, B.M., Sheline, G.E., Workman, J.B., Tompkins, E.A., Mc Conahey, W.M., Becker, D.V.:
Malignant and benigne neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of cooperative thyreotoxicosis therapy follow-up study.
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1974;38:976.
13. Dralle, H., Böcker, W.:
Immunhistochemical and electron microscope analysis of adenomas of the thyroid gland.
Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 1977;374:285-301.
14. Dralle, H., Böcker, W., Nielson, G.:
Morphometric lightmicroscopic and immunhistochemical analysis of differentiated thyroid carcinomas.
Virchows Arch. A. Path. Anat. 1982;398:87.
15. Droese, M.:
Aspirationszytologie der Schilddrüse.
F. K. Schattenaue Verlag Stuttgart, New York 1979;S.144-145.
16. Echenique, R.L., Kasi, L., Haynie, Th.P., Glenn, H.J., Samaan, N.A., Stratton Hill, C.:
Critical evaluation of serum thyreoglobulin levels and ^{131}J scans in posttherapy patients with differentiated thyroid carcinoma: Concise communication.
J. Nucl. Med. 1982;23:235.
17. Fitzgerald, P.J., Foote, F.W., Hill, R.F.:
Concentration of ^{131}J in thyroid cancer. Shown by radioautography.
Cancer 1950;3:86.
18. Florack, G., Sailer, R., van der Horst, W.:
Das sogenannte Onkozytom der Schilddrüse.
Deutsche Med. Wochenschr. 1980;105:983-987.
19. Foster, R.S.:
Morbidity and mortality after thyreodectomy.
Surg. Gynecol. Obstet. 1978;147:423-429.
20. Frazell, E.L., Duffy, B.J.:
Cancer (Philad. 1951);4:952.
21. Gardner, L.W.:
Hürthlecell tumors of the thyroid.
Arch. Path. 1955;59:372.
22. Glanzmann, Ch., Horst, W.:
Therapie des metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms mit ^{131}Jod .
Strahlentherapie 1979;155:223.

23. Gosain, A.K., Clark, O.H. :
Hürthlecell neoplasms - Malignant Potential.
Arch. Surg. 1984 (May);119:515-519.
24. Gundry, S.R., Burney, R.E., Thompson, W.W. et al. :
Total thyreodectomie for Hürthlecell neoplasm of the thyroid.
Arch. Surg. 1983;118:529-532.
25. Halsted, W.S. :
The operative story of goiter.
John Hopkins Hosp. Rep. 1920;19:17.
26. Hamperl, H. :
Virchows Arch. Path. Anat. 1962;335:452.
27. Hamperl, H. :
Onkocytes and the so called Hürthlecell tumors.
Arch. Path. 1950;49:563.
28. Harry, N.M. :
Hürthlecell tumors of the thyroid gland.
Melbourne Hosp. Clin. Rep. 1941;12:18.
29. Hedinger, C., Solin, L.H. :
Histological typing of thyroid tumors.
In: International Histological Classification of Tumors.
Geneva WHO 1974; Vol.11:22.
30. Hedinger, C. :
Klassifizierung der Schilddrüsentumoren.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1975;105:997.
31. van Heerden, J.A. :
In: Gundry, S.R., Burney, R.E., Thompson, W.W. et al. :
Total thyreodectomie for Hürthlecell neoplasm of the thyroid.
Arch. Surg. 1983;118:529-532.
32. Heimann, P., Ljunggren, J.G., Löwhagen, T., Hyern, B. :
Oxyphil adenoma of the human thyroid gland.
Cancer 1973;31:246.
33. Horn, R.C. :
Hürthlecell tumors of the thyroid.
Cancer (Philad. 1954);7:234-244.
34. Kawaoi, A., Tadao, O., Nemoto, N., Shiina, Y., Shikata, T. :
Simultaneous detection of Thyreoglobulin (T_g), Thyroxine (T_4)
and Triiodothyronine (T_3) in nontoxic thyroid tumors by the Immuno-
peroxidase methode.
A.J.P. 1982 (July); Vol.108, No.1:39-49.

35. Kennedy, J. S., Thompson, J. A. :
The changes of the thyroid after irradiation with ^{131}I or partial
thyroidectomy for thyrotoxicosis.
J. Path. 1974;112:65.
36. Kinser, J. :
Unveröffentlichter Kongreßbeitrag.
5. Berner Symposium über Klin. Nuklearmedizin; Bern, Schweiz 6.-7.4.1979.
37. Klinck, J. H., Oertel, J. E., Winship, T. :
Ultrastructure of the normal human thyroid.
Lab. Invest. 1970;22:2.
38. Krishnamurthy, G. T., Bland, W. H. :
Radioiodine ^{131}I . Therapie in the management of thyroid cancer.
Cancer 1977;40:195-202.
39. Leisner, B., Dengelmann, G., Dirr, W., Kanitz, W., Büll, U., Langhammer, H.,
Lissner, J., Pabst, H. W. :
Behandlungsergebnisse bei Struma maligna 1960-1980.
Deutsche. Med. Wochenschr. 1982;107:1702.
40. Lennox, B. :
The large cell small acinar thyroid tumor of Langhans and the incidence
of related cell groups in the human thyroid.
Path. Bacteriol. 1948;60:295.
41. Lietz, H., Böcker, W. :
Die Schilddrüse.
In: Doerr, Seifert, Hehlinger:
Pathologie der endokrinen Organe I.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981;14:349-351.
42. Löhns, U. :
Die pathologische Anatomie der Struma maligna.
Chirurg 1976;47:413.
43. Löwhagen, T. :
Thyroid.
In: Zajicek, J. :
Aspiration biopsy cytologie, Part I: Cytology of supradiaphragmatic
Organs. In monographs in clinical cytology.
Edited by G. L. Wied; Basel, S. Karger 1974; Vol. 4, pp 67-89.
44. Maheshwari, Y. K., Stratton Hill, C., Haynie, Th. P., Hickey, R. C., Sammaan, N. A. :
 ^{131}I -therapy in differentiated thyroid carcinoma: M. D. Anderson
Hosp. Experiences.
Cancer 1981;47:664.

45. Michel-Bechet, M., Valenta, L. J., Kynel, F.:
Further advances in thyroid research.
Wiener Med. Akademie 1971.
46. Mikulicz, J.:
Beitrag zur Operation des Kropfes.
Wiener Med. Wochenschr. 1886;36:1.
47. Miller, R. H., Estrada, R., Sneed, W. F., Mace, M. L.:
Hürthle cell tumors of the thyroid gland.
Laryngoscope 1983 (July);93:884-888.
48. Permanetter, W., Nathrath, W. B. J., Löhrs, U.:
Immunohistochemical analysis of Thyroglobulin and Keratin in benign and malignant thyroid tumors.
Virchows Arch. A. Path. 1982;398:221-228.
49. Reiners, Ch., Hermann, H., Schäffer, R., Börner, W.:
Incidence and prognosis of the thyroid cancer with special regard to oncocytic carcinoma of the thyroid.
Acta Endocrinol. Suppl. 1983;252:18.
50. Roedinger, W. E. W.:
The oxyphil and the C-cell tumors of the human thyroid.
Cancer 1975;36:1758.
51. Rosai, J.:
Hürthle cell adenoma.
Surg. Pathologie, ed. 6; St. Louis, CV Mosby Co 1981; Vol. 1, pp 352-356.
52. Ruchti, C., Komer, J., König, M. P.:
Großzellige Tumoren (sogenannte Hürthle zell-Tumoren) der Schilddrüse.
Helv. Chir. Acta 1976;43:129-132.
53. Safa, A. M., Schumacher, O. P., Rodriguez-Antunez, A.:
Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (^{131}J) for hyperthyroidism.
New England J. Med. 1975;292:167.
54. Savino, D., Silbey, R. K., Summer, H.:
Significance of Hürthle cells in thyroid neoplasms: Recommendation of an old but persistent problem, abstracted.
Lab. Invest. 1981;44:591.
55. Scriba, P. C., Pickart, C. R.:
Stellung der Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 1974;24:2318.

56. Schäffer, R., Reiners, Ch., Reimann, J., Börner, W.:
Das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom: Klinisch-pathologische Renaissance
einer Tumorform.
Tumor Diagnostik und Therapie 1983;4:161-168.
57. Schäffer, R., Ormanns, W.:
Immunhistochemical demonstration of thyreoglobulin in oncocytic
carcinomas of the thyroid.
Acta Endocrinol. Suppl. 1983;252:42.
58. Stannton, M. D., Skeet, R. G.:
Thyroid cancer: Prognosis in 469 patients.
Br. J. Surg. 1979;66:643.
59. Tonietti, G., Bachieri, L., Salabe, G.:
Papillary and microfollicular carcinoma of the human thyroid.
Arch. Path. 1967;84:601.
60. Thompson, W. W., Dunn, E. L., Butsakis, J. G. et al.:
Hürthlecell lesions of the thyroid gland.
Surg. Gynecol. Obstet. 1974;139:550-560.
61. Tollefsen, H. R., Shah, J. P., Huvos, A. G.:
Hürthlecell carcinoma of the thyroid.
American J. of Surg. 1975;Vol.130, pp 390-394.
62. Tscholl-Ducommun, J., Hedinger, Ch. E.:
Papillary thyroid carcinomas. Morphology and prognosis.
Virchows Arch. A. Path. Anat. 1982;396:19.
63. Valenta, L. J., Michel-Bechet, M., Warshaw, J. B., Maloof, F.:
Human thyroid tumors composed of mitochondrion-rich cells: Electron
microscopic biochemical findings.
J. Clin. Endocrinol. 1974;39:719.
64. Walfish, P. G., Hazani, E., Strawbridge, H. T. G. et al.:
Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment
and management of hypofunctioning thyroid nodule.
Ann. Intern. Med. 1977;87:270-274.
65. Walthard, B.:
Der Gestaltwandel der Struma maligna mit Bezug auf die Jodprophylaxe
des Kropfes.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1963;93:809.
66. Walthard, B.:
Das Einteilungsschema der Struma maligna.
Wiener Med. Wochenschr. 1963;113:818.

67. Wegelin, C. :

Schilddrüse.

In: Henke, Lubarsch, F.O. :

Handbuch der spez. pathologischen Anatomie.

Springer Verlag Berlin 1926; Bd. VIII: 191 und 252.

68. Wölfer, A. :

Zur chirurgischen Anatomie und Pathologie des Kropfes und Nebenkropfes.

Arch. Klin. Chir. 40, 1890; 169: 346.

69. Woolner, L.B., Beahrs, O.H., Black, B.M., Mc Conahey, W.M., Keating, F.R. :

Classification and prognosis of thyroid carcinoma.

American J. Surg. 1961; 102: 354.

Lebenslauf

Am 3. Oktober 1961 wurde ich als zweites Kind des Diplomvolkswirts Dr. Maximilian v. Kirch und seiner Ehefrau Rose-Marie, geb. Schaffrath, Magister Artium, in München geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des neusprachlichen Gymnasiums in München legte ich 1981 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1981/82 begann ich an der Technischen Universität in München das Studium der Humanmedizin, in dessen Verlauf ich auch die Universitätskliniken in Kapstadt und Zürich kennenlernte.

Im Oktober 1987 werde ich das Studium mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung in München beenden.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.- Doz. Dr. med. F. Eitel für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Ihm und Herrn Dr. med. H. Waldner möchte ich für die liebenswürdige Anleitung bei der Anfertigung der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Permanetter danke ich sehr für die Hilfe beim Untersuchen, Klassifizieren und Photographieren der histologischen Präparate.

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Herrn Professor Dr. med. L. Schweiberer gilt mein Dank für die Überlassung von Krankenblättern aus der chirurgischen Klinik.

Dem Direktor des Pathologischen Instituts der Universitätsklinik, Herrn Professor Dr. med. M. Eder gilt mein Dank für die Überlassung von histologischen Präparaten seines Instituts.

